

Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée
de la Faculté de Médecine de Paris

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

484

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucien DERMER

Né le 12 juin 1910, à Paris
Ancien Interne de l'Hôpital de Saint-Denis
Préparateur à la Faculté de Médecine de Paris

RECHERCHES

SUR LA

PERFUSION DU FOIE

Président : M. FIESSINGER, Professeur

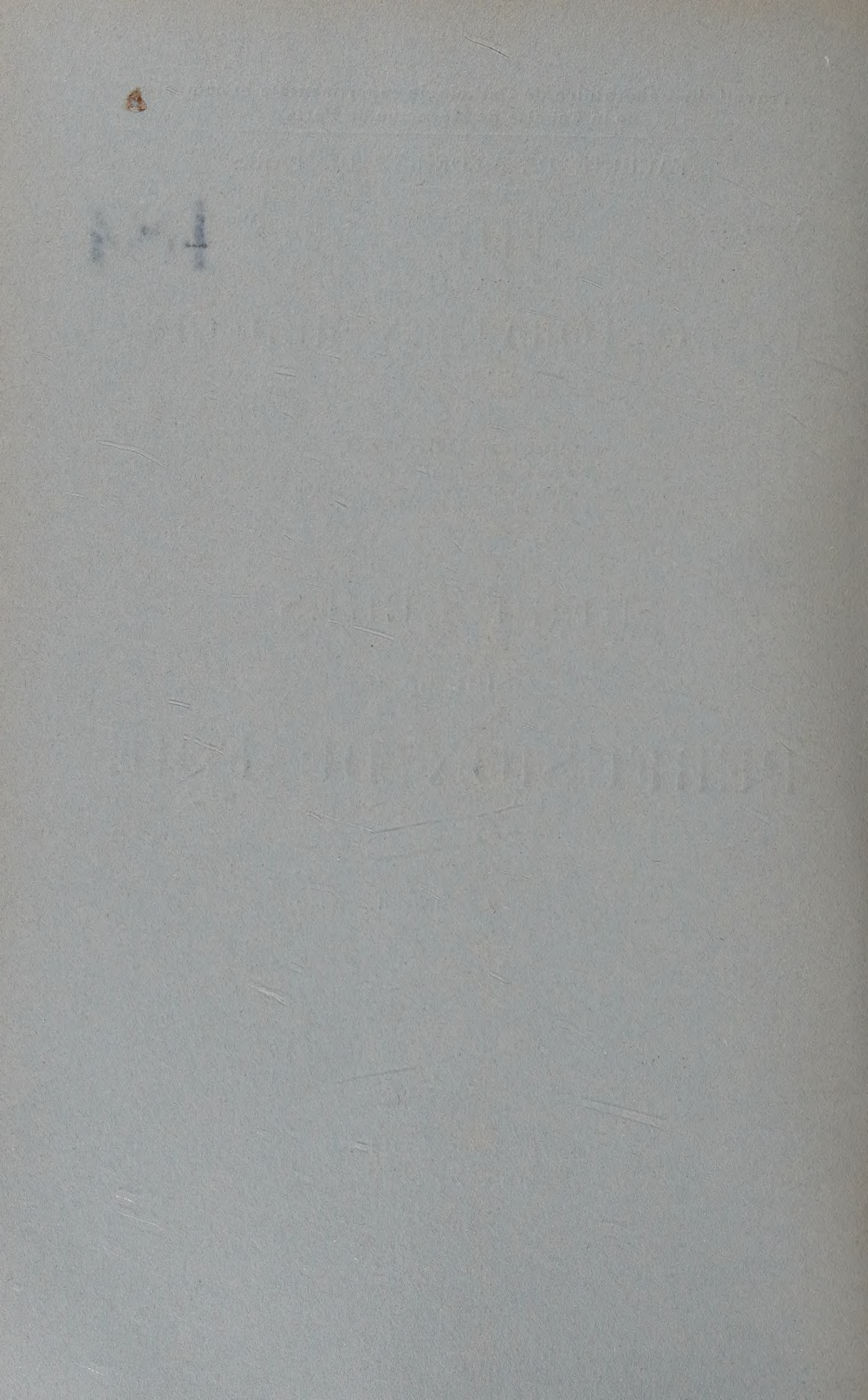
PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935



Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée
de la Faculté de Médecine de Paris

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucien DERMER

Né le 12 juin 1910, à Paris
Ancien Interne de l'Hôpital de Saint-Denis
Préparateur à la Faculté de Médecine de Paris

RECHERCHES

SUR LA

PERFUSION DU FOIE

Président : M. FIESSINGER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
BOULIN Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
FEY Urologie.
GALLIARD Parasitologie.
GASTINEL Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
GAYET Physiologie.
GIROUD Histologie.
HAGUENAU ... Pathologie médicale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RICHET Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SÉNEQUE Pathologie chirurgicale.
TROISIER Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.
Justin BESANÇON.. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
NEVEU-LEMAIRE.Parasitologie.
ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 HARVIER.
 LIAN.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur).
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROcq.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale

MM.
 ÉCALLE.
 GUÉNIOT.
 LE LORIER
 LÉVY-SOLAL.
 METZGER.

Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé ... Éducation physique
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 WEIL-HALLÉ Puériculture.
 FREY..... Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Chirurgien de l'Hôpital de Saint-Denis

Mon premier maître.

A MA MÈRE

Docteur en Médecine
Médecin Inspecteur des Ecoles

Témoignage de ma tendre affection.

A MA FAMILLE

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée
Médecin de l'Hôpital Necker

En témoignage de respectueuse reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son laboratoire et le grand honneur qu'il nous a fait en nous permettant de collaborer à ses recherches et en acceptant la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HENRI BÉNARD

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Chef des travaux pratiques de Médecine Expérimentale

*Qui nous a inspiré ce travail et guidé
d'une façon constante dans sa réalisation
avec sa haute compétence et sa bienveil-
lante sollicitude.*

*Il nous a donné le goût des recherches
expérimentales et n'a cessé de nous prodiguer
ses encouragements.*

*Faible témoignage de profond attache-
ment et de vive reconnaissance pour tout
ce que nous lui devons.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. LE PROFESSEUR H. HARTMANN

Professeur de Clinique Chirurgicale

M. LE PROFESSEUR CH. ACHARD

Professeur de Clinique Médicale

M. LE PROFESSEUR P. HARVIER

Professeur de thérapeutique à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. TROISIER

Médecin de l'Hôpital Beaujon

M. LE DOCTEUR A. MOUCHET

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis

M. LE DOCTEUR H. GRENET

Médecin de l'Hôpital Bretonneau

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. BÉNARD

Médecin de l'Hôtel-Dieu

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SÉZARY

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

M. LE DOCTEUR J.-L. CHIRIÉ

Accoucheur de l'Hôtel-Dieu

M. LE DOCTEUR M. BOPPE

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

M. LE DOCTEUR M. HAMBURGER

Médecin des Hôpitaux de Paris

A M. LE DOCTEUR A. DE VADDER

Ancien Chef de Clinique chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital de Saint-Denis

*Qu'il nous permette de lui exprimer notre
vive gratitude pour l'intérêt et la confiance
qu'il nous a toujours témoignés, ainsi que
pour la part qu'il a prise à notre formation
chirurgicale.*

A M. LE DOCTEUR R. ARCHAMBAUD

Médecin de l'Hôpital de Saint-Denis

A M. LE DOCTEUR P. PERRIN

Chirurgien de l'Hôpital de Saint-Denis

A M. LE DOCTEUR PAUL BLUM

Assistant à l'Hôpital Saint-Louis
Chef du Centre de Prophylaxie à l'Hôpital de Saint-Denis

A M. LE DOCTEUR BRALE

*En remerciement de l'intérêt qu'ils nous
ont constamment porté.*

A M. LE DOCTEUR FÉLIX-PIERRE MERKLEN

Ancien interne Médaille d'or des Hôpitaux de Paris
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris
Assistant de Pathologie expérimentale et comparée

Qui nous a initié aux techniques expérimentales, témoignage de vive gratitude.

A M. M. HERBAIN

Assistant de Pathologie expérimentale et comparée

Qui a largement contribué à la réalisation de ce travail.

A M. LE DOCTEUR RAOUL GARLING-PALMER

Licencié ès-sciences
Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Aide d'anatomie à la Faculté de Médecine

Pour son aimable collaboration.

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A TOUS MES AMIS

RECHERCHES SUR LA PERFUSION DU FOIE

INTRODUCTION

L'expérimentateur qui cherche à élucider le rôle physiologique d'un organe se heurte dès le principe à une difficulté fondamentale : celle de dissocier dans tel phénomène qu'il étudie la part de ce qui revient à l'organe en cause ou au reste de l'économie. Il n'est pas de fonction, si simple qu'elle soit en apparence, qui n'implique l'intervention que d'un organe unique. Elle est presque toujours influencée, préparée ou complétée, aidée ou contrariée par l'action d'autres glandes ou d'autres tissus.

Aussi conçoit-on l'intérêt que présenterait une méthode générale permettant de s'affranchir de cette interdépendance des activités fonctionnelles. Mieux que l'extirpation d'un organe qui, n'est pas toujours possible et laisse jouer les phénomènes de suppléance, mieux que l'injection d'un extrait, mieux que l'analyse comparative du sang d'amont et du sang d'aval, *l'isolement circulatoire* d'une glande qu'on perfuse artificiellement permet d'étudier une fonction libérée de toutes interventions étrangères.

Claude Bernard, le premier, l'avait compris et, comme c'est l'apanage des grands génies, il tira d'emblée de la méthode des perfusions qu'il venait de découvrir des résultats qui ne furent jamais égalés.

On ne saurait trop méditer sur la figure que nous

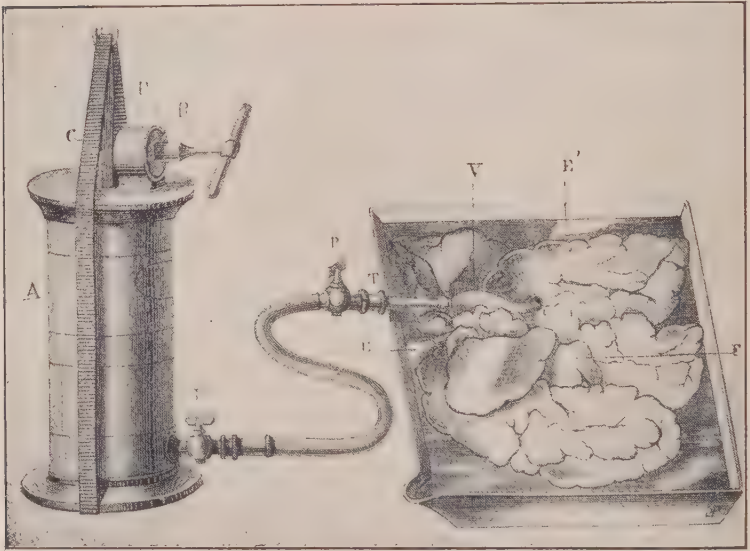


FIG. N° 1. — Reproduction de l'appareil employé par Claude Bernard pour l'expérience du *foie lavé*.

In N. Fiessinger, *Physio-Pathologie des Traversées*, 1934,
(Masson, éditeur).

reproduisons ci-contre et qui représente le dispositif expérimental de la fameuse expérience « *du foie lavé* ».

Un plateau sur lequel repose le foie renversé sur sa face convexe, quelques décimètres de tuyaux de caoutchouc, un vulgaire instrument domestique, l'antique clysopompe, qui envoie dans l'organe un lavement d'eau froide et voilà démontrée d'une façon irréfutable

cette notion, à l'époque révolutionnaire, que le foie fabrique du sucre.

Peu après Claude Bernard, Ludwig, dans son laboratoire de l'Institut physiologique de Leipzig, développa et perfectionna la méthode des perfusions en substituant aux liquides aqueux du sang défibriné.

C'est avec cette méthode que Schmiedeberg, Bunge, Schröder, Hoffmann, Héger, firent leurs belles recherches sur les échanges nutritifs ou les conditions circulatoires des organes isolés.

Frey et Gruber ajoutent à l'appareil de Leipzig un « *poumon artificiel* » constitué par un grand cylindre de verre à la surface duquel suintait en couche mince le sang veineux. Puis Jacobj remplace le poumon artificiel par un *poumon véritable*.

Depuis ces premières recherches, la technique des perfusions n'a cessé de s'améliorer, soit qu'on opère sur l'organe complètement séparé de l'animal, soit qu'on le maintienne en place après isolement circulatoire, mais en laissant ses connexions nerveuses intactes.

Il faudrait citer ici les expériences de Luchsinger, de Grube, d'Embsen, de Dale, de Bayliss, celles toutes récentes de Bornstein et Griesbach, d'Evans, Tsai et Young, de Yost, de Nielsen, de Gregg. Dans ces dernières expériences, les auteurs apportent un soin extrême à éviter tout retard dans l'installation de la circulation nouvelle, qui risquerait de compromettre l'activité fonctionnelle de l'organe en survie.

C'est, en effet, là le point délicat des expériences de

perfusion. Du point de vue théorique, l'isolement d'un organe qu'on irrigue par un sang modifiable à volonté apparaît comme une méthode idéale, mais encore faut-il que l'organe irrigué soit un organe toujours réellement vivant. Or, au fur et à mesure que l'expérience se poursuit, la vitalité des cellules diminue, tandis que s'installent ou s'accusent les phénomènes d'autolyse. L'examen histologique en fait foi en montrant sur les coupes de parenchyme hépatique une dégénérescence progressive de la zone centrale des lobules. Ces phénomènes d'autolyse modifient le métabolisme normal ou tout au moins se surperposent à lui, si bien que les examens chimiques ne fournissent en dernière analyse qu'une résultante dans ce développement synchrone et proportionnellement inverse du processus vital et du processus mortel.

Cette cause d'erreur difficilement évitable ne doit pas être perdue de vue; elle est de nature à faire donner la préférence aux expériences de la plus courte durée.

Malgré toutes ces objections, la méthode de l'organe isolé garde un caractère extrêmement séduisant. Nous l'avons appliquée à quelques problèmes de physiologie hépatique, en particulier à celui de l'élaboration des réserves glycogéniques.

Ce travail nous a été inspiré par M. le professeur Noël Fiessinger et M. le professeur agrégé Henri Bénard, que nous prions d'agréer ici notre respectueuse gratitude.

Nos recherches ne nous ont été possibles que grâce

auxressources de toutes natures qui nous ont été offertes
au Laboratoire de Pathologie expérimentale et com-
parée et nous nous faisons un devoir d'adresser tous
nos remerciements aux nombreux chercheurs de ce
laboratoire, qui n'ont cessé de nous aider, en particulier
à Mme de Montgomery, au Dr Félix-Pierre Merklen,
au Dr R. Garling-Palmer et à M. Maurice Herbain.

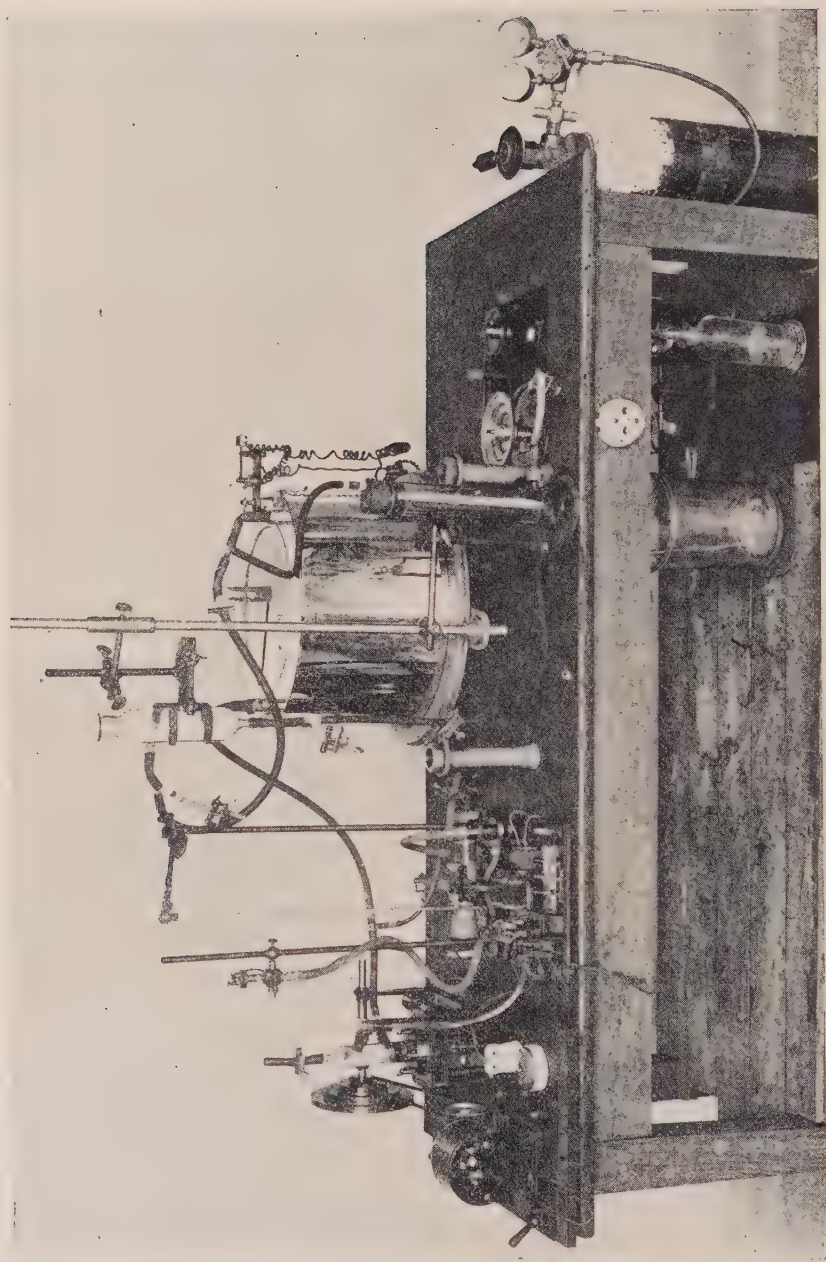


Fig. N° 2. — Vue d'ensemble du dispositif de perfusion.

CHAPITRE I

DISPOSITIF DE PERFUSION

Le dispositif que nous avons utilisé pour nos perfusions est représenté sur la figure ci-contre.

On aperçoit à gauche la pompe de Dale et Schuster. Cette pompe puise le sang défibriné dans un bocal de verre visible à droite, sous la table et l'envoie dans le petit récipient à air libre situé sur le côté et au-dessus du bain-marie central. Dans l'intervalle, la sang a parcouru un serpentín inclus dans le bain-marie et sa température est ainsi portée à 38°.

Du récipient à air libre, qu'on peut maintenir à volonté à la hauteur convenable, le sang parvient, par l'intermédiaire d'un tuyau de caoutchouc et d'une canule en verre, dans la veine porte; il est recueilli à sa sortie du foie par un autre tuyau de caoutchouc qui l'amène à l'oxygénateur rotatif de Bayliss, dont on aperçoit à droite la partie supérieure, et de celui-ci, au bocal d'origine.

L'appareil situé entre la pompe et le bain-marie est un dispositif de sécurité.

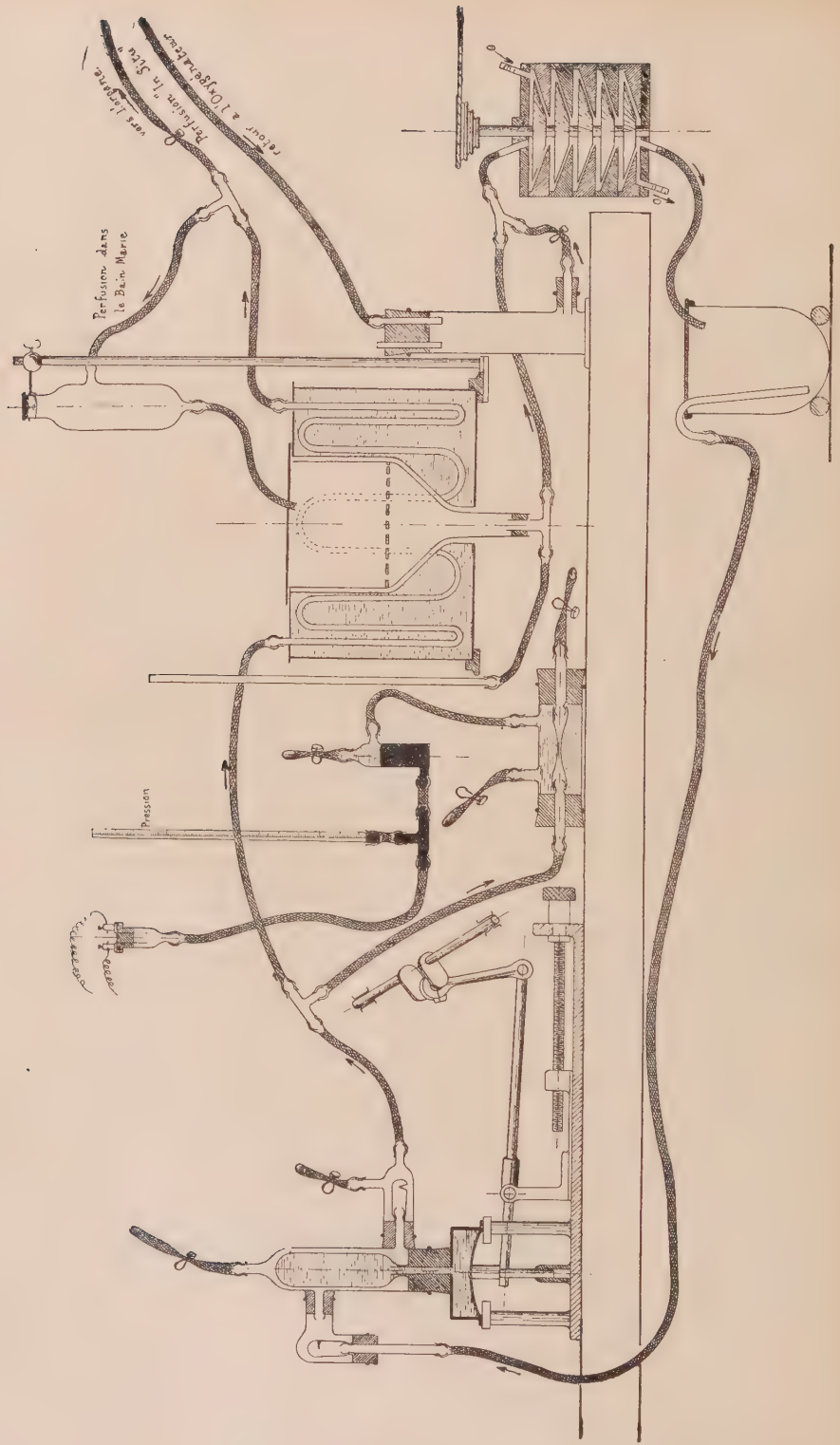


Fig. No 3. — Vue d'ensemble en coupe du dispositif de perfusion.

Pompe de Dale et Schuster.

La pompe de Dale et Schuster a pour principales caractéristiques d'être pulsatile, de n'offrir au sang

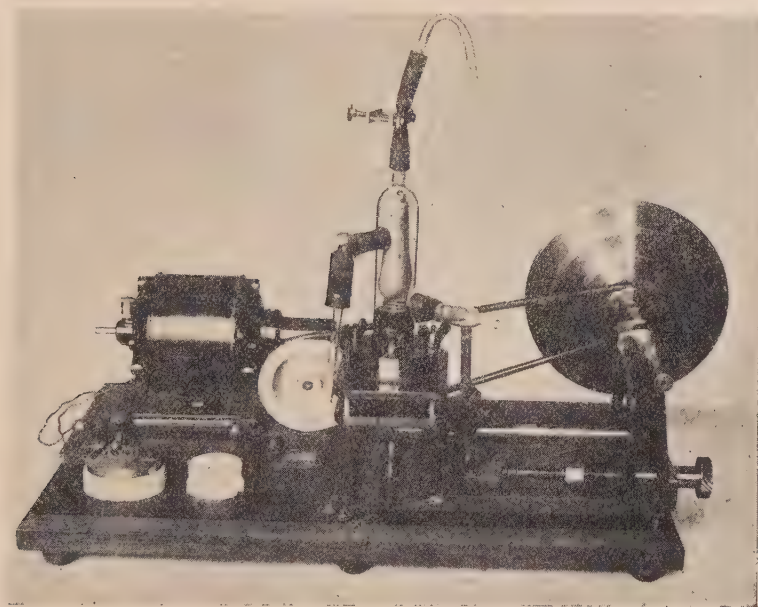


FIG. N° 4. — Pompe de Dale et Schuster.

que des contacts de verre ou de caoutchouc et d'avoir un débit réglable en cours de fonctionnement.

Son principe est le suivant :

Une boîte métallique, fermée en bas par une membrane de caoutchouc animée de mouvements de pression et de dépression par le jeu d'un levier, est surmontée d'un doigt de gant de caoutchouc aplati, mais à développement cylindrique. Cet ensemble est rempli d'eau.

Le doigt de gant de caoutchouc est coiffé hermétiquement d'une cloche de verre à trois ajutages : deux de ceux-ci, situés latéralement, reçoivent les soupapes de caoutchouc d'aspiration et de refoulement ; le troisième, situé au sommet, est muni d'un tube de caoutchouc obturé par une pince à vis ; il sert à l'amorçage de la pompe (voir schéma, p. 8).

Les mouvements de dépression et de pression de la membrane de caoutchouc sont transmis en sens inverse au doigt de gant, ce qui fait que l'espace compris entre celui-ci et les parois de la cloche de verre augmente et diminue alternativement, aspirant le sang par une soupape et le refoulant par l'autre.

Chaque soupape est constituée par un doigt de gant en caoutchouc épais, sur lequel on a pratiqué au voisinage du sommet une hémisection transversale. Cette hémisection réalise une véritable bouche, qui s'ouvre ou se ferme par le jeu même des variations de pression.

Le point d'appui du levier, dont l'oscillation commande les pulsations de la pompe, est situé non sur le levier lui-même, mais sur une douille qui est susceptible de coulisser sur ce levier par le jeu d'une vis micrométrique (fig. N° 4). La manœuvre de cette vis déplace le point d'oscillation du levier et permet ainsi, en cours même de marche, de modifier l'amplitude des pulsations et par suite le débit de la pompe.

Le moteur que nous avons utilisé pour faire fonctionner la pompe de Dale et Schuster est un moteur à induction démultiplié, permettant de communiquer

à la pompe une centaine de pulsations par minute. On sait que ces moteurs à induction ont une vitesse pratiquement constante, quel que soit l'effort à fournir. Cette particularité constitue une condition importante de régularité dans le débit. Dans toutes nos expériences, la pompe a donc fonctionné à une vitesse constante, c'est-à-dire avec un nombre constant de pulsations par seconde, le débit convenable étant assuré uniquement par la manœuvre de la vis réglant, comme nous l'avons dit, l'amplitude des pulsations.

L'oxygénateur de Bayliss.

L'oxygénateur de Bayliss, comme la pompe de Dale et Schuster, n'offre au sang aucun contact métallique.

C'est un cylindre traversé par un courant d'oxygène, dans lequel le sang effectue un parcours en zig-zag, qui a pour effet d'augmenter sa surface de contact avec l'oxygène.

Intérieurement il se compose d'une série de troncs de cône en bakélite à base supérieure montée sur une tige et qu'on peut mettre en rotation par l'intermédiaire de la poulie située sur la face supérieure de l'appareil.

Ces cônes mobiles sont intercalés entre des disques fixes de bakélite, dont les faces supérieures inclinées ne laissent qu'un faible espace entre elles et les faces inférieures inclinées en sens inverse des cônes mobiles (voir fig. N° 3).

Le sang arrive dans l'appareil au centre de la face

supérieure du premier tronc de cône, il est alors étalé en une mince pellicule et projeté à la périphérie par la force centrifuge. Le plan incliné du premier disque intercalaire ramène le sang de la périphérie au centre du deuxième tronc de cône, et ainsi de suite jusqu'à la sortie de l'appareil, qu'un courant d'oxygène traverse également de haut en bas. Un intime mélange est donc ainsi réalisé entre le sang et l'oxygène, comme au niveau même des poumons.

En dehors des parties faites en bakélite, toutes les pièces métalliques susceptibles d'être en contact avec le sang sont vulcanisées.

Pour assurer une bonne oxygénation et un écoulement régulier du sang, il faut que la vitesse de l'oxygénéateur de Bayliss soit constante et de 150 tours par minute environ. Trop élevée, la vitesse fait refluer le sang ; trop faible, elle ne permet pas une bonne oxygénation. Pour éviter des à-coups de vitesse entraînant à leur tour des à-coups dans l'oxygénation du sang, nous avons eu recours ici encore, pour la mise en mouvement de l'oxygénéateur de Bayliss, à un moteur à induction démultiplié.

L'oxygène est débité par une bouteille métallique munie d'un détendeur et traverse bulle à bulle un flacon laveur avant d'arriver à l'appareil de Bayliss.

Une des difficultés de l'oxygénation du sang est la production d'une mousse abondante, qui peut refluer en dehors des récipients et devenir une cause de déperdition. On peut éviter cette mousse ou du moins la réduire à des proportions non gênantes, en prenant

la précaution que le sang n'entraîne pas d'air en pénétrant dans l'oxygénateur. C'est en effet cet air entraîné qui est la cause de la mousse, beaucoup plus que l'oxygène qui, lui, est débité en petites quantités et presque complètement absorbé.

Pour éviter l'entraînement de chapelets de bulles d'air, on prendra soin de comprimer, à l'aide d'une pince à vis, le tuyau de caoutchouc qui conduit le sang à l'oxygénateur et de régler le débit de telle façon, que le niveau du sang s'écoulant de l'organe, se maintienne dans la partie large de l'entonnoir ou dans l'éprouvette, à quelques centimètres au-dessus de la tubulure d'échappement (voir fig. N° 3).

Ce réglage est assez facile à obtenir, étant donné la régularité des débits qu'assurent le moteur de la pompe et celui de l'oxygénateur.

Le bain-marie.

Nous avons fait construire un bain-marie répondant à un double but : maintenir l'organe perfusé à une température constante de 38 degrés, tout en assurant par un serpentin de verre logé à son intérieur le réchauffement du sang circulant .

Il se compose d'un cylindre en cuivre à double paroi, rempli d'eau, dans laquelle se trouve noyé un serpentin de verre traversé par le sang. La partie centrale de ce cylindre épouse la forme de l'entonnoir de porcelaine qui logera l'organe à perfuser (voir fig. Nos 2 et 3).

Le bain-marie est chauffé par une résistance électrique qui se trouve située à sa partie inférieure, et un régulateur bi-métallique lui assure une température constante, lisible sur un thermomètre plongé dans l'eau. Un couvercle métallique recouvre le logement central, ne laissant qu'une étroite ouverture pour le passage des tuyaux.

L'entonnoir de porcelaine qui recevra l'organe est divisé en deux parties par une cloison criblée de petits orifices. Cette cloison sert de support à l'organe et le sang qui s'écoule au travers des petits orifices se rassemble dans la partie inférieure de l'entonnoir. De là, par l'intermédiaire d'un tube de verre en forme de T, le sang est dirigé d'une part vers l'oxygénateur et d'autre part vers un tube vertical qui sert d'indicateur de niveau.

Grâce à cet indicateur de niveau, on pourra régler, comme il a été dit, l'écoulement vers l'oxygénateur de telle façon que le sang se maintienne dans la partie large de l'entonnoir, condition indispensable pour éviter l'entraînement de chapelets de bulles d'air.

L'entonnoir ne sert que pour les perfusions d'organes « exclus ».

Pour les perfusions *in situ*, le bain-marie ne sert plus que comme appareil de réchauffement du sang. Le retour du sang se fait par l'intermédiaire d'une éprouvette graduée munie d'une tubulure inférieure, raccordée par un tuyau de caoutchouc à l'oxygénateur. En comprimant momentanément ce caoutchouc, le sang s'accumule dans l'éprouvette graduée et l'on peut

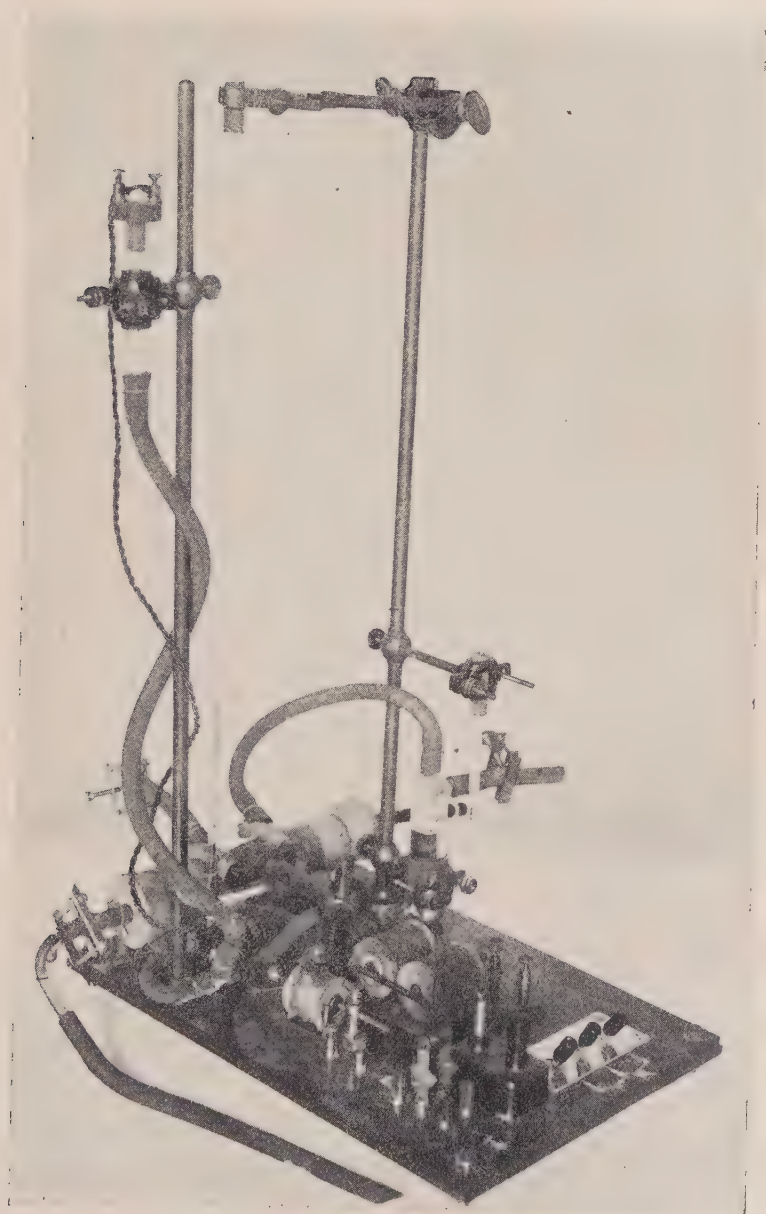


FIG. N° 5. — Dispositif de sécurité électrique.

ainsi, en l'espace de quelques secondes, faire une mesure de débit de sortie.

Un jeu très simple de tubes en Y et de pinces à vis permet de passer très rapidement du dispositif de perfusion dans l'entonnoir au dispositif de perfusion *in situ*.

Dispositifs de sécurité et régulation.

Nous avons vu que la pompe de Dale et Schuster assurait un débit constant, mais les modifications de calibre des vaisseaux capillaires dans les organes perfusés peuvent amener des variations de débit et par suite des variations de pression. Pour éviter ces variations de pression qui peuvent être dangereuses pour l'organe, nous avons été amenés à envisager des dispositifs de sécurité électriques et mécaniques.

Ces dispositifs ménagent non seulement l'organe perfusé, mais aussi la pompe, dans le cas d'une coupure ou obstruction accidentelle des canalisations de caoutchouc.

1° DISPOSITIF DE SÉCURITÉ ÉLECTRIQUE

(fig. N° 5, page 15).

Ce dispositif agit sur le moteur de la pompe de Dale et Schuster soit comme *interrupteur*, soit comme *régulateur*.

Le *système interrupteur* est celui d'un phonographe électrique, dont la tige de commande est actionnée par un électro-aimant au lieu d'être actionnée par le bras du phonographe.

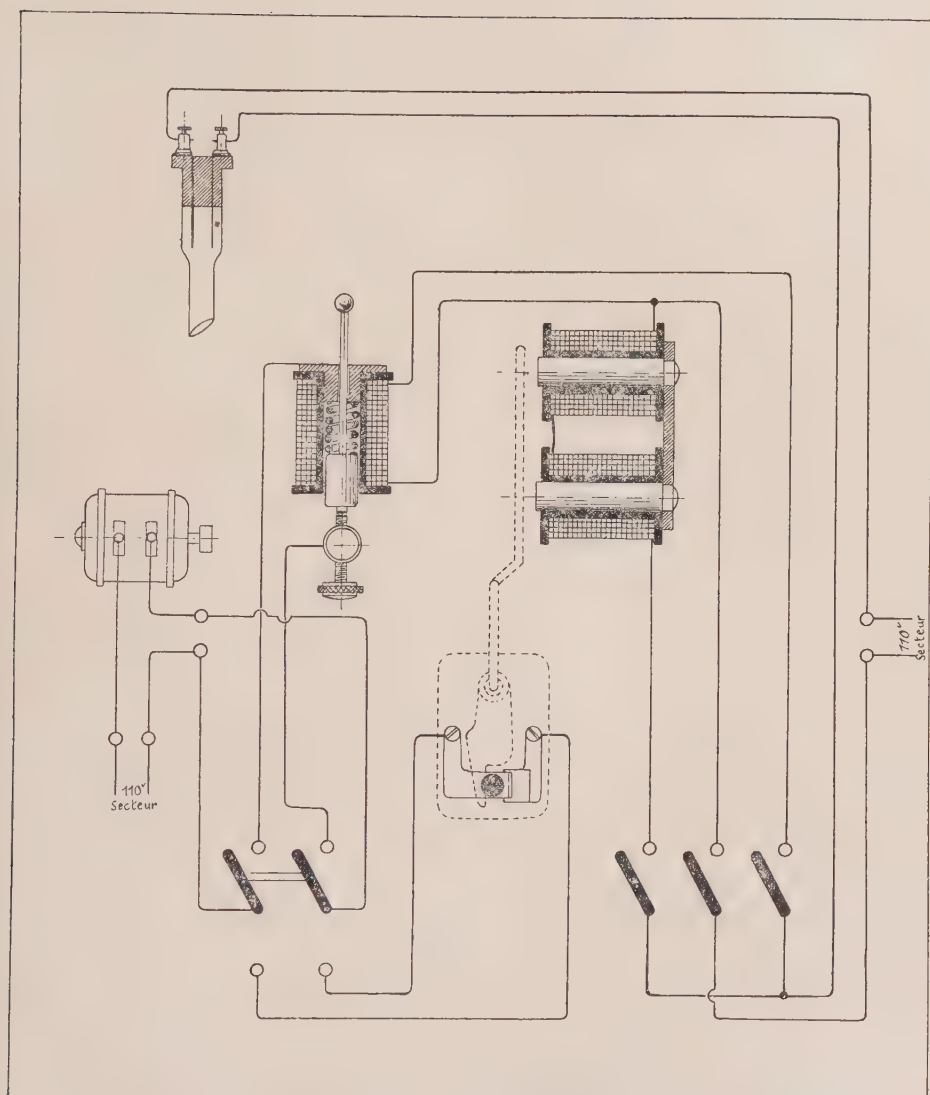


FIG. N° 6. — Plan du dispositif de sécurité électrique.

Le *système régulateur* est réalisé par un électro-aimant à avalement, dont le noyau de fer doux mobile rompt et donne le courant dès que son circuit est fermé ou ouvert.

Un inverseur permet de passer rapidement d'un système à l'autre (voir schéma fig. N° 6, page 17).

Dans un système comme dans l'autre, l'augmentation de pression, refoulant le mercure d'un manomètre, amène le mercure au contact de deux électrodes de fer et ferme ainsi un circuit qui commande l'arrêt du moteur de la pompe. Dans le *montage régulateur*, la pompe se remet automatiquement en marche dès que la pression baisse. Dans le *montage interrupteur*, la remise en mouvement ne s'effectue que si l'on appuie sur un bouton spécial.

On a pris soin que le sang ne soit pas en contact direct avec le mercure du manomètre. Ce mercure est en contact avec de l'eau renfermée dans un espace clos en verre, au sein duquel pénètre un doigt de gant de caoutchouc, branché lui-même en dérivation borgne sur la canalisation qui conduit le sang à l'organe (fig. N° 3).

Toute augmentation de pression en amont de l'organe distend le doigt de gant de caoutchouc, refoule l'eau et par suite le mercure du manomètre et provoque, le cas échéant, la fermeture du circuit de protection.

La position des deux électrodes est réglable en hauteur et permet ainsi d'assigner à l'avance une limite supérieure à la pression de perfusion.

2° DISPOSITIF DE SÉCURITÉ MÉCANIQUE.

Bien que le dispositif précédent nous ait donné entière satisfaction, nous avons cependant réalisé un



FIG. N° 7. — Dispositif de sécurité mécanique.

autre appareil de protection, basé sur un principe différent.

Cet appareil, placé en amont de l'organe à perfuser, joue le rôle d'une soupape de sûreté ; au lieu d'agir sur

la pompe, il agit sur la circulation en ouvrant une dérivation, qui soulage d'autant l'organe à perfuser.

Il se compose de deux hémisphères de verre séparés par une membrane de caoutchouc et maintenus coaptés ensemble par une armature métallique (fig. N° 7, p. 19).

A l'hémisphère inférieur aboutissent trois tubulures : deux latérales et une axiale.

Les deux tubulures latérales servent l'une à l'entrée, l'autre à la sortie du sang. La tubulure axiale est prolongée à l'intérieur de l'hémisphère jusqu'au contact de la membrane de caoutchouc.

Par l'intermédiaire de l'hémisphère supérieur, relié par un tuyau souple à un réservoir de mercure, déplaçable en hauteur, on exerce sur cette membrane de caoutchouc une pression réglable à volonté, qui provoque la fermeture de l'orifice de la tubulure axiale.

Dès que la pression sanguine devient supérieure à la pression réalisée dans l'hémisphère supérieur, la membrane de caoutchouc est soulevée, démasquant l'orifice de la tubulure axiale, et joue ainsi le rôle d'une soupape de sûreté en établissant une dérivation de protection. Le sang qui s'échappe par cette dérivation retourne au réservoir et de là à la pompe de Dale et Schuster.

CHAPITRE II

TECHNIQUE DES PERFUSIONS HÉPATIQUES

Nous avons pratiqué nos perfusions hépatiques, tantôt sur l'organe isolé, tantôt sur l'organe laissé en place sur l'animal, le train antérieur de celui-ci étant maintenu en vie par sa circulation propre et la respiration artificielle.

Quel que soit le procédé envisagé, le but est toujours le même : il s'agit d'établir une circulation sanguine artificielle dans un organe isolé chirurgicalement de ses connexions vasculaires naturelles.

Pour réaliser ces expériences, nous utilisons un chien de grande taille comme donneur de sang (chien donneur) et un chien plus petit pour la perfusion du foie (chien hépatique).

Avant d'entrer dans le détail opératoire, nous croyons utile de faire tout d'abord un rappel anatomique sur la région du pédicule hépatique chez le chien.

Cette étude a fait l'objet d'un travail de R. G. Pal-

mer et de nous-même (1), dont nous ne retiendrons ici que ce qui concerne la veine porte, l'artère hépatique et les nerfs, renvoyant au travail lui-même pour la description plus détaillée des canaux hépatiques.

I. — PÉDICULE HÉPATIQUE CHEZ LE CHIEN

1° VEINE PORTE.

Le tronc porte est constitué, derrière le bord droit de la zone accolée du pancréas, par l'union à angle droit du tronc commun des veines mésentériques (qu'il continue) et du tronc gastro-splénique. On le dénude à ce niveau en effondrant le feuillet péritonéal droit de la base du méso-duodénum ; on peut aussi, mais avec difficulté, dégager à ce niveau le dernier centimètre du tronc gastro-splénique. L'abouchement du tronc gastro-splénique dans le tronc mésentérico-portal se fait à un niveau légèrement sus-jacent à celui de l'abouchement des veines rénales dans la veine cave, légèrement sous-jacent, au contraire, à celui de la veine surrénale droite.

Le tronc porte reçoit, environ à mi-hauteur du pédicule hépatique, une ou plus souvent *deux veines pancréatico-duodénales supérieures* ; nous avons remarqué que, quand elles étaient deux, elles étaient habituellement au même niveau, l'une masquant l'autre et ris-

1. R. G. Palmer et L. Dermer : Le pédicule hépatique du chien en technique expérimentale. *Annales d'anat. path. et d'anat. norm. méd. chir.*, t. 12, n° 3, mars 1935, p. 349.

quant de la faire méconnaître. Pour dénuder ces veines, il faut dégager le tronc porte de haut en bas, sinon on risque d'arracher leur implantation (voir fig. N° 8, p. 23).

Quant à la grêle *veine pylorique*, elle nous a paru le

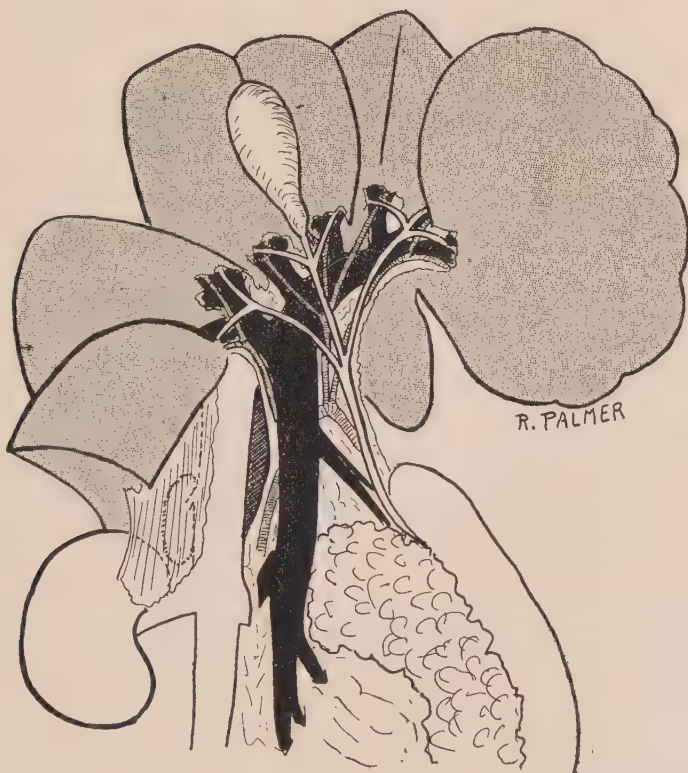


FIG. N° 8. — Le deuxième duodénum est attiré à gauche. On voit les voies biliaires, la veine porte et le hile du foie. C'est la voie que nous utilisons pour le dégagement de la veine porte et des canaux biliaires, ainsi que pour les ligatures de l'artère gastro-duodénale et des veines pancréatico-duodénales supérieures.

plus souvent se jeter dans la branche de terminaison gauche du tronc porte. Pratiquement donc, la ligature

du tronc porte, même au-dessus des pancréatico-duodénales supérieures, laisse échapper un affluent portal, non gênant pour l'établissement d'une fistule d'Eck, mais source de fuites pour les perfusions hépatiques si sa ligature n'a pas été soigneusement effectuée.

Le tronc porte se termine par *bifurcation* à l'extrémité droite du hile du foie.

La branche terminale droite, très courte, se divise presque aussitôt en *veine du lobe principal droit* et *veine du lobe caudé*, qui pénètrent aussitôt dans leurs lobes respectifs.

La branche terminale gauche, très longue, est accolée par la moitié de sa circonférence au tissu hépatique du hile, dont il est très difficile de la séparer. Elle donne par son bord ventral les veines du *lobe moyen droit*, du *lobe carré* et du *lobe moyen gauche* ; par son bord dorsal plusieurs veinules pour le *lobule gauche de Spiegel*. Elle se termine par la *veine du lobe principal gauche*, bifurquée. Elle reçoit, outre la veine pylorique, la ou les veines cystiques principales.

2° ARTÈRE HÉPATIQUE.

L'artère hépatique commune naît du tronc cœliaque au bord supérieur du pancréas. Elle forme, avec la gastro-duodénale qui lui fait suite, un *tronc hépatogastro-duodénal*, qui décrit dans le pédicule hépatique une *courbe en épingle à cheveux*, dont le point le plus

proche du hile du foie est environ à la moitié de la hauteur du pédicule hépatique, plus haut ou plus bas, au flanc gauche du tronc portal. L'hépatique com-

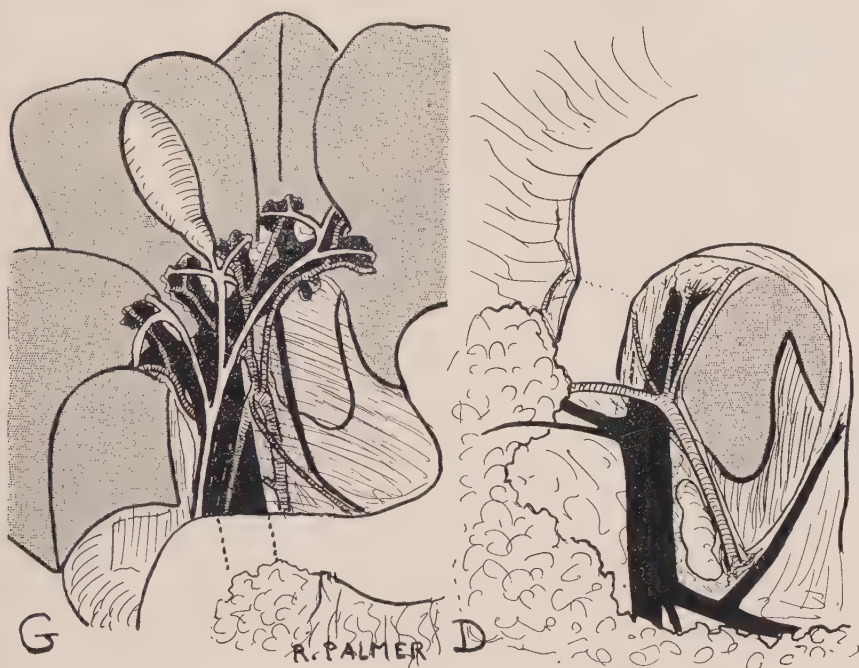


FIG. N° 9. — A gauche, le premier duodénum est attiré en bas. On voit les voies biliaires et les vaisseaux pyloriques. On devine, à travers la *pars flaccida* du petit épiploon, la courbe de l'artère hépatique.

A droite, le grand épiploon a été effondré et l'estomac relevé et basculé ; c'est la voie que nous utilisons pour la ligature de l'artère hépatique au niveau de la veine coronaire stomacique. On aperçoit directement le lobule gauche de Spiegel du foie, la veine coronaire stomacique et l'artère hépatique. On voit aussi, après dissection, la moitié inférieure du tronc porte.

mune limite en avant l'extrémité gauche du canal de Winslow.

On aborde avec facilité toute la courbe artérielle

par l'arrière-cavité des épiploons, en effondrant la racine gastrique du grand épiploon.

Le tronc hépato-gastro-duodénal donne toujours au foie plusieurs artères, dont la disposition est assez variable.

Dans la disposition la plus courante, il donne successivement :

a) *Une artère des lobes droits*, c'est la plus constante et aussi la plus méconnue, car elle naît très bas, souvent près de l'origine de l'hépatique commune et croise obliquement la face postérieure du tronc porte, pour apparaître au bord droit de sa bifurcation ; elle vient se distribuer généralement devant la branche portale droite aux lobes caudé et principal droit.

b) *Une artère des lobes gauches* assez constante, elle naît du sommet de la courbe en épingle à cheveux et se dirige obliquement vers l'extrémité de la branche portale gauche, devant laquelle elle donne des branches au lobe principal gauche et, inconstamment, au lobe gauche de Spiegel et au lobe moyen gauche.

c) *Une artère des lobes moyens* assez variable, elle naît également du sommet de la courbe et croise aussi la face antérieure de la branche portale gauche. Divisée à une hauteur très variable, elle donne habituellement l'artère du lobe moyen droit, celle du lobe carré (d'où naît le plus souvent l'artère cystique), celle du lobe moyen gauche et parfois une branche sus-portale pour le lobule gauche de Spiegel. C'est aussi au sommet de la courbe que naît l'artère pylorique, qui peut

être simple ou double, où naître de l'artère des lobes moyens.

Il ressort de ce qui précède que, pour supprimer au foie tout son apport artériel, il faut lier l'hépatique commune à *son origine même*. Il est bon de compléter cette ligature par celles en aval de la gastro-duodénale et de la pylorique, pour éviter tout reflux rétrograde. Il faut se rappeler que, même après cela, il est possible qu'il vienne au foie du sang provenant de ramuscules artériels, branches des artères diaphragmatiques.

3° LES NERFS.

Les nerfs, gros et nombreux, ont un trajet en épingle à cheveux analogue à celui de l'artère, les uns au-dessus, les autres pré ou rétro-artériels. A l'origine, il semble le plus souvent y avoir deux nerfs partant du ganglion semi-lunaire droit.

4° CANAUX BILIAIRES.

Les canaux biliaires forment le plan le plus antérieur du pédicule hépatique. La voie biliaire principale est toujours facile à mettre en évidence en tirant sur le duodénum ou sur la vésicule. Quand les organes sont en place, elle croise obliquement le tronc porte de gauche à droite ; quand on attire au dehors le deuxième duodénum, les organes deviennent parallèles.

Si nous insistons ainsi sur l'anatomie du pédicule hépatique du chien, c'est que pour obtenir une perfu-

sion du foie *in situ* sans fuite, il faut chercher et lier systématiquement toutes les collatérales de la veine porte et de l'artère hépatique.

II. — MODE OPÉRATOIRE

a) Récolte du sang.

Le chien donneur, de 20 à 30 kgr., est anesthésié par injection de Numal dans la veine pédieuse, facile à dénuder.

La dose hypnotique utilisée varie selon le poids de l'animal : 0 cmc. 5 par kgr. au-dessus de 10 kgr. ; 0 cmc. 7 par kgr. au-dessous de 10 kgr.

Il est souvent avantageux d'étendre l'anesthésique d'une certaine quantité d'eau chlorurée à 8 ‰. De toute façon, l'injection doit être poussée lentement. Nous prenons souvent la précaution de n'injecter d'emblée que les 4/5^e de la dose prévue, réservant le dernier 1/5^e pour parfaire l'anesthésie si nécessaire.

Dès que l'hypnose du donneur est obtenue, on dénude une artère fémorale au niveau du triangle de Scarpa et on y introduit une canule de verre munie d'un tuyau souple de caoutchouc.

On pratique ensuite une saignée de quelques centaines de grammes, qu'on recueille dans un flacon en verre épais, renfermant des perles de verre. Un aide agite aussitôt le flacon pendant cinq à dix minutes, de façon à bien défibriner le sang.

Le sang est alors filtré sur trois épaisseurs de gaze et reçu dans une éprouvette graduée de deux litres. On

refait à l'animal un nouveau prélèvement de sang, qu'on traite comme précédemment, et ainsi de suite à plusieurs reprises, de manière à avoir un volume total suffisant.

Si l'on craint que le volume du sang soit trop faible, on pratique entre les saignées des injections de sérum physiologique tiédi, avec une seringue de Jubé adaptée sur la canule veineuse, qui a servi à l'anesthésie et qui est restée en place.

De cette façon, nous avons pu obtenir à partir de gros chiens de 20 à 30 kgr. une masse totale de 1 l. 1/2 à 2 litres de sang légèrement dilué.

Afin d'assurer une composition bien homogène du liquide qui servira à la perfusion, tout le sang défibriné est versé dans un grand flacon de verre, additionné, le cas échéant, d'une substance à étudier : glucose, insuline, etc... et soigneusement agité.

b) Préparation du « chien hépatique ».

Avant de s'occuper de ce deuxième chien, il faut s'assurer que tout est en ordre de marche pour la perfusion (1).

L'appareil à perfusion doit être prêt à faire passer du sérum physiologique à 8 ‰ dans le foie, dès l'installation de la canule portale. Quatre à cinq litres de sérum sont nécessaires pour obtenir un lavage suffisant de la glande hépatique avant de pouvoir établir,

1. Il va sans dire que l'appareil aura été minutieusement nettoyé pour éliminer dans la mesure du possible toute intervention microbienne.

sans risque de coagulation, la circulation avec le sang défibriné.

Nous envisagerons tout d'abord la perfusion du foie *in situ*.

1^o PERFUSION DU FOIE *in situ*

L'animal, préparé et anesthésié selon la technique indiquée précédemment, sera de plus soigneusement rasé au niveau de l'abdomen et de la face antérieure du cou.

L'intervention comporte les temps préalables suivants :

un temps cervical : préparation de la respiration artificielle ;

un temps abdominal : dégagement du pédicule hépatique ;

un temps thoracique : préparation des veines sus-hépatiques et du système : cœur, poumons, tête, train antérieur.

I. Temps cervical. — Il est préférable de commencer par ce temps, facile à réaliser, qui met à l'abri de la mort de l'animal par pneumothorax accidentel au cours du temps ultérieur d'ouverture haute de l'abdomen.

La dénudation de la trachée et l'introduction de la canule trachéale ne réclament pas de précautions spéciales. La canule trachéale est laissée, provisoirement, prête à être branchée quand il le faudra sur l'appareil à respiration artificielle.

II. Temps abdominal. — Ce temps abdominal a pour

but de préparer le pédicule hépatique et d'isoler la veine cave inférieure le plus haut possible au-dessous du diaphragme.

L'opérateur se met à droite de l'animal et fait une incision sur la ligne blanche allant d'un travers de doigt de l'appendice xyphoïde à 3 travers de doigts au-dessous de l'ombilic. L'angle supérieur de l'incision doit remonter aussi haut que possible, en évitant soigneusement l'ouverture du diaphragme.

L'abdomen étant ouvert, on écarte au maximum les lèvres de la plaie avec un écarteur de Gosset (grand modèle) et on a ainsi un large abord sur le foie et son pédicule.

a) *Découverte de l'artère hépatique.* — On effondre à la main le grand épiploon le plus près possible de la grande courbure de l'estomac, immédiatement en dessous de son arcade vasculaire et, par la brèche ainsi faite, on arrive dans l'arrière-cavité des épiploons. L'aide récline alors l'estomac vers le haut, cependant que l'opérateur abaisse de sa main gauche le pancréas. L'artère hépatique commune est alors visible, longeant le bord gauche de la veine porte (fig. N° 9, p. 25).

L'artère est dégagée des filets nerveux hépatiques qui l'entourent et un *fil d'attente* est passé sous elle, un peu au dessus de la veine coronaire stomachique, que l'on aperçoit sur la gauche, venant de la petite courbure de l'estomac et se jetant dans la veine splénique.

En plaçant le fil le plus bas possible sur l'artère

hépatique, on est sûr d'être en amont d'une petite collatérale naissant en arrière de la veine porte, difficile à voir, qui va irriguer le lobe principal droit et le lobule de Spiegel droit ou lobe caudé, et qui serait une source de fuite au cours de la perfusion, si elle restait en dehors de la ligature.

b) *Ligature du cholédoque.* — Il faut attirer le duodénum sur la gauche et le donner à tenir à l'aide au niveau du *genu superius*. Le cholédoque apparaît alors comme une cordelette tendue et nacrée de 3 à 4 cm. environ de longueur, entouré d'un manchon de graisse, longeant le bord mésentérique de la deuxième portion du duodénum et s'y jetant au niveau de l'ampoule de Vater à deux travers de doigt du *genu superius*.

Une fois repéré, le cholédoque est dégagé du manchon de graisse qui l'entoure et sectionné entre deux ligatures. On saisit alors avec une pince sans griffes le bout vésiculaire et prudemment on continue la dissection, en remontant lentement vers le hile hépatique pour lier les vaisseaux cystiques et pyloriques, grêles et parfois inconstants.

c) *Dissection de la veine porte et ligature de l'artère gastro-duodénale.* — Après avoir dégagé le cholédoque jusqu'au hile du foie, on commence la dissection de la veine porte, qu'il faut mener prudemment, car tout accident lui survenant peut compromettre irrémédiablement l'expérience.

L'aide tient le duodénum récliné à gauche et en dehors de l'animal (fig. N° 8, page 23), tendant ainsi la

veine porte qu'il est facile de dénuder à la sonde canelée, ou mieux encore, avec une petite pince de dentiste, en prenant soin de commencer par lier immédiatement la veine duodéno-pancréatique supérieure, parfois unique et ensuite bifurquée, souvent dédoublée dès son origine. Cette dernière étant dégagée et sectionnée entre deux ligatures, il faut disséquer et lier l'artère gastro-duodénale, qui continue l'artère hépatique commune et se trouve située entre les veines duodéno-pancréatiques supérieures et le cholédoque, et parallèle avec ce dernier.

En faisant cette dissection, il faut également vérifier si les vaisseaux pyloriques et cystiques ont été liés au cours du temps de la ligature du cholédoque.

La veine porte étant dégagée depuis l'abouchement de la veine splénique jusqu'au hile du foie *deux fils d'attente* sont alors passés sous elle.

La dissection de la veine porte est en général facile, mais relativement longue ; elle conditionne le succès de l'expérience et *la circulation portale ne doit à aucun moment être interrompue*.

d) *Préparation de la veine cave inférieure dans sa portion sous-diaphragmatique.* — Ce temps est extrêmement court et facile à réaliser. L'aide récline toute la masse intestinale sur la gauche de l'animal et l'on aperçoit ainsi sur la droite de la colonne lombaire le gros tronc de la veine cave inférieure. En soulevant avec une pince sans griffes le ligament hépato-réno-cave, on aperçoit la glande surrénale droite et sa veine

(fig. N° 8, page 23). Avec une aiguille mousse, on passe un *fil d'attente* au-dessous de la veine cave inférieure, le plus près possible de la face inférieure du foie, au-dessus de la veine surrénale droite précédemment repérée.

Le temps abdominal est alors terminé.

III. **Temps thoracique.** — Ce temps a pour but de maintenir en vie le train antérieur de l'animal, tout en permettant d'assurer la sortie du liquide de perfusion par le segment thoracique de la veine cave inférieure. Il est en effet pratiquement impossible de placer directement une canule dans chacune des veines sus-hépatiques, alors qu'il est au contraire très simple de recueillir le sang par le segment sus-diaphragmatique de la veine cave inférieure.

a) *Ouverture du thorax.* — L'appareil à respiration artificielle est adapté sur la canule déjà mise en place dans la trachée (voir temps cervical). On règle la vitesse de l'appareil et la fuite pré-trachéale de manière à obtenir une bonne ventilation.

Ceci fait, on incise au bistouri les téguments sur la ligne médiane, au devant du sternum, depuis la fourchette sternale jusqu'à l'appendice xyphoïde ; puis, à l'aide d'un sécateur, on fend le sternum par son milieu.

Au cours de cette opération, lorsque l'on est resté bien médian, l'ouverture du thorax est à peu près exsangue ; mais souvent, malgré cette précaution, on

est obligé de faire une hémostase rapide de quelques artérioles.

Le sternum sectionné, on écarte les deux lèvres de l'ouverture avec un écarteur de Gosset (grand modèle). On aperçoit alors le cœur, les gros vaisseaux, les languettes pulmonaires et on rectifie au besoin la marche de l'appareil à respiration artificielle.

b) *Mise en place d'un fil d'attente sur l'aorte.* — En soulevant légèrement le lobe supérieur du poumon gauche, sans le pincer entre les doigts, on découvre la partie terminale de la crosse aortique et, avec une aiguille mousse, on passe un gros *fil d'attente* autour d'elle, immédiatement au-dessous de la sous-clavière gauche, également très accessible.

c) *Mise en place d'un fil d'attente sur la veine cave inférieure.* — Le seul rapport important du segment thoracique de la veine cave inférieure est le nerf phrénique droit, qui chemine sur sa face antérieure. On passe *deux fils d'attente* avec une aiguille mousse autour de la veine, tout en respectant le nerf.

Ces fils d'attente étant ainsi placés, on pratique une brèche dans un espace intercostal droit, près de l'aiselle, pour faire un passage au tuyau de caoutchouc qui reliera la canule de sortie du foie à l'oxygénateur.

Le temps thoracique est ainsi terminé ; il ne comporte aucune difficulté de réalisation et peut être fait très rapidement.

IV. **Exclusion circulatoire du foie et lavage.** — Toutes les ligatures en vue de l'isolement circulatoire du foie et de la survie de la partie cœur, poumons, tête, train antérieur, étant dès maintenant préparées, il ne reste plus qu'à les effectuer dans l'ordre suivant :

1° *Ligature de l'artère hépatique ;*

2° *Ligature de l'aorte en dessous de la sous-clavière gauche ;*

3° *Ligature de la veine cave inférieure sous-diaphragmatique*, environ trente secondes après la précédente, de manière à permettre dans le train antérieur l'accumulation d'une certaine quantité de sang. (La circulation cœur, poumons, tête, train antérieur, est ainsi réalisée) ;

4° *Ligature de la veine porte*, avec l'un des deux fils préparés ; introduction de la canule portale, en évitant soigneusement toutes bulles d'air et fixation de cette canule à l'aide du second fil d'attente ;

5° *Ligature de la veine cave inférieure sus-diaphragmatique*, le plus près possible du cœur, puis mise en place de la canule de sortie et adaptation du tuyau de caoutchouc préparé précédemment, au travers de la brèche faite dans un espace intercostal droit.

Ce tuyau de sortie est provisoirement débranché de l'éprouvette qui conduit à l'oxygénateur. On met la pompe de Dale en marche et on fait passer sous pression d'une dizaine de centimètres d'eau, plusieurs litres de sérum physiologique.

Au début, le liquide qui s'écoule du foie est franche-

ment rouge, puis passe rapidement par des teintes dégradées, pour n'être finalement que légèrement rosé. Ce lavage dure quelques minutes et nécessite 4 à 5 litres de sérum salé à 8 ‰ tiède.

S'il n'y a pas eu d'air introduit, le foie prend un bel aspect uniformément pâle ; par contre, si les tuyaux avaient été mal purgés d'air, le lavage s'effectue d'une façon défectueuse par suite d'embolies gazeuses et le foie prend un aspect marbré, semé de taches foncées correspondant à des zones mal irriguées.

Dès que le foie est jugé suffisamment lavé, on arrête, la pompe de Dale, on vide rapidement le récipient d'alimentation de l'eau chlorurée qu'il renferme et l'on substitue à celle-ci le sang défibriné. Le récipient ainsi garni est immédiatement placé en dessous de l'oxygénateur et la pompe de Dale est alors remise en marche.

On laisse s'échapper par le tuyau de sortie du foie le liquide de lavage accumulé dans la glande hépatique et, lorsque ce liquide prend une teinte rouge foncé, on branche rapidement le tuyau de sortie sur l'éprouvette qui conduit à l'oxygénateur.

Le circuit artificiel se trouve ainsi fermé : ce moment marque le début de la perfusion. On retire l'écarteur qui maintenait ouvert le thorax et l'on recouvre la plaie opératoire de compresses imbibées de sérum tiède, de façon à protéger les viscères sous-jacents contre toute évaporation.

2^o PERFUSION DU FOIE ISOLÉ DANS L'ENTONNOIR
DU BAIN-MARIE.

La technique est exactement la même que pour la perfusion *in situ*, mais ici la conservation en vie du train antérieur n'a aucun intérêt.

Dès que l'on a fini le lavage du foie et avant de perfuser avec du sang défibriné, on extirpe le foie de la cavité abdominale du chien en découpant aux ciseaux le centre phrénique tout autour de la veine cave inférieure. Les ligaments suspenseurs et le méso hépato-réno-cave sont sectionnés et la glande hépatique ainsi libérée de ses attaches est mise dans l'entonnoir de porcelaine du bain-marie. La perfusion avec du sang défibriné est aussitôt reprise.

Il faut veiller à ce qu'il n'y ait pas de coudure à la sortie des veines sus-hépatiques et pour cela nous suspendons le foie par la partie restante du centre phrénique à une baguette de verre, qui s'appuie diamétralement sur le bord supérieur de l'entonnoir. On recouvre le foie d'une compresse imbibée de sérum artificiel.

Un couvercle métallique, qui ne laisse passer que le tuyau de caoutchouc amenant le sang à la canule portale, empêche l'évaporation du sang et la dessiccation de l'organe.

CHAPITRE III

ÉTUDE GÉNÉRALE D'UNE PERFUSION DE FOIE

Survie du train antérieur dans les expériences *in situ*.

Au cours des perfusions de foie *in situ* nous avons essayé de conserver en vie le train antérieur de l'animal, selon la technique décrite au chapitre précédent. Le but que nous nous étions proposé était de ménager, dans la mesure du possible, l'irrigation des centres et l'innervation du foie.

Pour obtenir une survie prolongée, plusieurs précautions sont à prendre :

L'animal d'expérience doit être un chien adulte et jeune autant que possible, et non taré.

L'intervention chirurgicale portant sur le pédicule hépatique et sur le thorax doit être menée rapidement.

Entre la ligature de la crosse aortique et celle de la veine cave inférieure sous-diaphragmatique, il doit s'écouler trente secondes environ ; celle de l'aorte étant faite la première, en évitant soigneusement de

la tirailler ou de toucher au lobe supérieur du poumon gauche.

Enfin, le facteur le plus important, celui qui conditionne réellement la survie du train antérieur, est le réglage de la respiration artificielle.

Celle-ci, établie dès l'ouverture du thorax du chien en expérience, doit assurer une ventilation pulmonaire suffisante, évaluée empiriquement d'après la turgescence inspiratoire des lobes pulmonaires.

La durée moyenne des survies du train antérieur, au cours de nos perfusions hépatiques, jugée par la persistance des contractions cardiaques, est de 1 heure 15 minutes. Le tableau suivant indique les durées de survies obtenues sur les expériences *in situ*.

Numéros	Dates	Survies
14	19- 1-34	1 h.
18	23- 2-34	1 h. 10
23	4- 5-34	0 h. 15
24	11- 5-34	0 h. 40
26	1- 6-34	0 h. 25
27	8- 6-34	2 h. 45
28	15- 6-34	2 h. 50
29	22- 6-34	1 h. 10
32	18- 7-34	1 h. 15
35	17-10-34	3 h. 05
37	31-10-34	1 h. 15
38	6-11-34	1 h. 15
39	3-12-34	2 h. 15
40	26- 1-35	0 h. 40
41	30- 1-35	2 h. 10
42	6- 2-35	1 h. 15
43	20- 2-35	2 h. 20
44	6- 3-35	0 h. 30
45	13- 3-35	0 h. 10
46	16- 3-35	0 h. 15
47	27- 3-35	0 h. 20
48	3- 4-35	1 h. 15
49	10- 4-35	1 h. 15

Dates	N° de l'expérience	Durée de perfusion	Débit de perfusion par minute	Pression de perfusion en cm d'eau	Poids du foie	Débit par kg. de foie et par heure	Perfusion « in situ »	Perfusion « exclu » (1)	Observations
29 sept. 1933	1	3 h. 45	250 cc.	20 cm.	170 gr.	88 l. 200		+	
6 octobre	2	4 h.	250 cc.	22 cm.	220 gr.	68 l. 160		+	
13 octobre	3	3 h. 50	150 cc.	30 cm.	234 gr.	38 l. 940		+	
21 octobre	4	4 h.	160 cc.	17 cm.	470 gr.	20 l. 400		+	
27 octobre	5	4 h.	225 cc.	15 cm.	270 gr.	44 l. 400		+	
3 novembre	6	4 h. 15	50 cc.	40 cm.	167 gr.	17 l. 940		+	
10 novembre	7	2 h. 30	250 cc.	20 cm.	248 gr.	60 l. 480		+	
17 novembre	8	3 h. 15	250 cc.	15 cm.				+	
24 novembre	9	3 h.	100 cc.	18 cm.	320 gr.	18 l. 720		+	
1 ^{er} décembre	10	2 h. 15	280 cc.	15 cm.	260 gr.	64 l. 560		+	
8 décembre	11	1 ^o 2 h. 10 2 ^o 2 h. 15	1 ^o 235 cc. 2 ^o 235 cc.	10 cm. 10 cm.	162 gr. 230 gr.	87 l. 000 61 l. 260		+	Double perfusion
15 décembre	12	2 h. 45	150 cc.	65 cm.	210 gr.	42 l. 840		+	encre de Chine
22 décembre	13	2 h. 15	250 cc.	15 cm.	320 gr.	46 l. 860		+	encre de Chine
19 janv. 1934	14	2 h.	200 cc.	20 cm.			Survie 1 h. +		1 ^{re} perfusion « in situ »
26 janvier	15	0 h. 45	300 cc.	15 cm.	270 gr.	66 l. 660			coagulations et fuites
2 février	16	2 h. 30	275 cc.	15 cm.	230 gr.	71 l. 700		+	foie phosphoré
9 février	17	2 h.	240 cc.	20 cm.	230 gr.	62 l. 580		+	foie phosphoré
23 février	18	1 h. 50	250 cc.	20 cm.			Survie 1 h. 10 +		
2 mars	19	3 h.	225 cc.	15 cm.	600 gr.	22 l. 500		+	
9 mars	20	2 h. 05	200 cc.	15 cm.	705 gr.	17 l. 100		+	chien dépancréaté
21 mars	21	3 h.			465 gr.			+	
20 avril	22	2 h. 30	225 cc.	17 cm.	422 gr.	32 l. 100		+	chien dépancréaté
4 mai	23	2 h.	275 cc.	20 cm.			Survie 15 min. +		
11 mai	24	2 h.	200 cc.	22 cm.	480 gr.	24 l. 960	Survie 0 h. 40 +		chien dépancréaté
25 mai	25	2 h. 15	175 cc.	25 cm.	600 gr.	17 l. 460		+	chien dépancréaté

8 juin	27	2 h.	330 cc.	20 cm.	300 gr.	66 l. 000	Survie 2 h. 45	+
15 juin	28	2 h. 30	150 cc.	18 cm.	342 gr.	26 l. 460	Survie 2 h. 50	+
22 juin	29	1 h. 15	50 à 75 cc.	30 cm.	650 gr.	5 l. 520	Survie 1 h. 20	+
29 juin	30	1 h. 45	100 cc.	30 cm.	400 gr.	15 l. 000		+
11 juillet	31	2 h.	300 cc.	17 cm.	780 gr.	23 l. 400		+
18 juillet	32	2 h. 15	300 cc.	13 cm.	500 gr.	36 l. 000	Survie 1 h. 15	+
23 juillet	33	2 h.	250 cc.	20 cm.	650 gr.	23 l. 000		+
10 octobre	34	1 h.	40 cc.	20 cm.	270 gr.	8 l. 888		+
17 octobre	35	2 h. 15	275 cc.	15 cm.	271 gr.	61 l. 080	Survie 3 h. 05	+
24 octobre	36							+
31 octobre	37	2 h. 05	275 cc.	20 cm.	380 gr.	48 l. 380	Survie 1 h. 15	+
6 novembre	38	2 h. 15	250 cc.	15 cm.	250 gr.	60 l. 000	Survie 1 h. 15	+
3 décembre	39	1 h. 40	200 cc.	15 cm.	250 gr.	48 l. 000	Survie 2 h. 15	+
26 janv. 1935	40						Survie 0 h. 40	+
30 janvier	41	1 h. 45	150 cc.	30 cm.	400 gr.	22 l. 500	Survie 2 h. 10	+
6 février	42	2 h.	90 cc.	30 cm.	970 gr.	5 l. 520	Survie 1 h. 15	+
20 février	43	2 h.	250 cc.	25 cm.	525 gr.	20 l. 160	Survie 2 h. 20	+
6 mars	44	2 h. 25	126 cc.	20 cm.	985 gr.	6 l. 120	Survie 0 h. 30	+
13 mars	45	2 h. 05	180 cc.	20 cm.	885 gr.	11 l. 580	Survie 0 h. 10	+
16 mars	46		250 cc.	18 cm.	636 gr.	23 l. 400	Survie 0 h. 15	+
27 mars	47	1 h. 45	11 à 160 cc.	23 cm.	684 gr.	12 l. 300	Survie 0 h. 15	+
3 avril	48	3 h. 10	160 cc.	30 cm.	655 gr.	14 l. 640	Survie 1 h. 15	+
10 avril	49	2 h. 15	190 cc.	20 cm.	600 gr.	19 l. 000	Survie 1 h. 15	+

Infarctus dans tous les lobes. Foie non lavé, le sang étant fluore sang fluoré

+

animal ictérique, foie jaune, ascite

expérience nulle à cause des fuites

1. Par foie « exclu » nous entendons foie retiré de l'animal et placé dans le bain-marie de l'appareil de perfusion.

Quelle est la valeur de cette survie ? Nous ne l'avons pas étudiée suffisamment pour le dire avec certitude, mais nous avons remarqué qu'une respiration artificielle bien réglée jouait un rôle capital sur sa durée et que l'arrêt du cœur n'était pas la conséquence d'une chute glycémique comme on aurait pu le supposer, le train antérieur étant circulatoirement séparé des réserves glycogéniques du foie. Dans quelques perfusions *in situ*, nous avons fait des dosages de la glycémie dans le train antérieur en survie au début de l'expérience et à l'arrêt du cœur. La chute glycémique est inférieure à 0 gr. 12.

Les expériences du 6 mars 1935 au 27 mars 1935, faites avec un appareil à respiration artificielle défec-tueux, montrent le rôle capital que la ventilation pulmonaire joue dans la survie du train antérieur.

Une autre circonstance intervient pour compromettre cette survie : c'est la déperdition possible du sang par l'intermédiaire de la circulation péri-médul-laire. Dans nos expériences, nous n'avons pas cru devoir, en effet, effondrer la colonne vertébrale pour ligaturer les vaisseaux rachidiens. On pourrait probablement atténuer l'importance de ces fuites par la liga-ture intra-thoracique des veines azygos. On sait que ce procédé a été utilisé avec succès par Heymans dans ses expériences de tête isolée avec la conserva-tion de la continuité de la moelle cervicale.

En faisant nos efforts pour réaliser une survie du train antérieur par une circulation cœur, poumons, tête, pattes antérieures, nous avons voulu nous mettre

dans les meilleures conditions expérimentales possibles pour nos perfusions hépatiques *in situ*, sans prétendre toutefois trouver dans cette méthode plus de garanties qu'elle n'en comporte réellement.

Du reste, en raison même de la position de nos ligatures, le ganglion semi-lunaire droit, d'où partent les filets nerveux se rendant au foie, n'est plus irrigué et de ce fait, sa valeur fonctionnelle est sérieusement compromise.

Débit du sang dans le foie perfusé.

Le débit au cours d'une perfusion hépatique est essentiellement variable. Il dépend, en dehors de la pression dans la veine porte, du volume du foie et de la qualité du liquide employé, de l'état des capillaires et de la travée hépatique.

Lorsque le parenchyme hépatique est sain, la pression de perfusion peut être basse pour un débit élevé; au contraire, lorsqu'il est malade, la pression de perfusion doit souvent être considérable, pour n'obtenir qu'un débit relativement faible. Ces pressions élevées ne vont du reste pas sans inconvénients pour la bonne conduite de l'expérience.

Nous avons utilisé, le plus souvent, des pressions de perfusions comprises entre 15 et 25 cm. d'eau. La régularité du fonctionnement de la pompe de Dale nous a permis de maintenir cette pression au chiffre voulu, sans qu'il ait été nécessaire de faire appel à un dispositif de trop plein, pour maintenir le sang à

un niveau constant dans le petit réservoir de verre situé au-dessus du bain-marie central (fig. N° 3, p. 8). Ce réservoir portant une graduation, il était très facile, en arrêtant momentanément la pompe d'alimentation, d'évaluer à l'aide d'un chronomètre le débit du sang qui s'écoule vers le foie.

Ces débits ont été dans la plupart de nos expériences de 10 à 60 litres par heure et par kilogramme de foie. Nous avons relevé comme chiffres extrêmes : 88 l. 200 pour une pression modérée de 20 cmc. d'eau et 5 l. 520, malgré une pression relativement considérable de 30 cmc. d'eau.

Dans tous les cas, les débits que nous avons obtenus se sont montrés très inférieurs à ceux qu'on observe dans les perfusions pratiquées avec du sérum physiologique ou du liquide de Locke. Une simple question de viscosité permet d'expliquer ces différences.

Le grand tableau placé entre les pages 40 et 41 donne un aperçu de la valeur des débits.

Les fuites.

Dans les expériences de perfusions hépatiques où le foie est isolé et placé dans l'entonnoir logé dans le bain-marie central, le problème des fuites ne se pose pas. Le sang arrive au foie par la veine porte, s'écoule librement dans l'entonnoir par les veines sus-hépatiques laissées béantes et retourne directement à l'oxygénateur et de là au réservoir de l'appareil. Si une fuite survient, elle se confond avec le sang des veines sus-hépatiques et la masse sanguine ne

subit aucune perte du début à la fin de l'expérience.

Il n'en est plus de même dans les perfusions *in situ* lorsqu'il s'agit d'établir une exclusion vasculaire complète du foie.

Deux sortes de fuites peuvent se produire :

1° *Fuites au niveau des collatérales.* — Elles sont rares si l'on dissèque prudemment le hile du foie en prenant la précaution de lier toutes les collatérales de la veine porte et de l'artère hépatique comme nous l'avons indiqué. La connaissance de l'anatomie du hile hépatique est donc absolument nécessaire pour s'assurer une étanchéité vasculaire complète. Nous rappelons à ce point de vue le dédoublement très fréquent de la veine duodéno-pancréatique et la nécessité de ligaturer soigneusement ses deux branches.

Les veines diaphragmatiques viennent se jeter dans la veine cave inférieure au cours de sa traversée même du diaphragme, au niveau de l'abouchement des veines sus-hépatiques et n'occasionnent jamais de fuites. La pression sanguine à ce niveau est tellement faible, qu'elle rend la ligature des veines diaphragmatiques pratiquement superflue. Si elle était nécessaire, cette ligature serait assez facilement réalisable en passant avec une aiguille un fil au travers du muscle diaphragme, de part en part de chaque veine.

Nous avons eu parfois l'impression, au cours de certaines perfusions, où la traversée hépatique est difficile, nécessitant une pression sanguine élevée,

qu'il y avait un suintement sanguin à la surface du foie semblant surtout marqué à la naissance de chaque lobe.

Ce suintement en nappe ou procédant de fines craquelures est en général peu important mais difficile à arrêter.

2^o Toute autre est la fuite que risque de provoquer le prélèvement d'un échantillon de foie au début de l'expérience. Ce prélèvement était nécessaire pour les analyses de départ. Nous utilisions pour assurer l'hémostase une ganse de un centimètre de large, capable d'être serrée d'une façon suffisante, sans risquer de sectionner le parenchyme hépatique, ni de lâcher en cours de perfusion. En choisissant bien la portion de tissu hépatique à réséquer, on obtenait d'ordinaire une ligature bien étanche ; quelquefois cependant, un léger suintement a pu persister à ce niveau.

Nous avons tenu à montrer les difficultés qu'il y avait à réaliser une perfusion hépatique *in situ* sans risque de déperdition sanguine. Toutefois il ne faut pas s'exagérer ces difficultés et dans la majorité de nos expériences les fuites se sont montrées si minimes, qu'elles ont été pratiquement négligeables.

De même que les fuites, les pertes par évaporation ont été insignifiantes. On pouvait craindre que l'étalement du sang sur les plateaux de l'oxygénateur de Bayliss n'entraînât une évaporation et par suite une concentration du liquide de perfusion. En réalité, nous n'envoyions dans l'appareil de Bayliss que le

minimum d'oxygène pur indispensable à la revivication du sang.

Nous avons, du reste, par la mesure de l'indice de réfraction et de la teneur en hémoglobine, suivi les modifications éventuelles de la concentration du sang. L'indice de réfraction n'a, pour ainsi dire, pas bougé du début à la fin de l'expérience. Quant à la teneur en hémoglobine, elle a parfois diminué d'une façon assez appréciable, mais il s'agissait alors, comme nous avons pu nous en assurer, d'une simple modification dans la répartition des globules rouges, retenus en abondance dans les capillaires hépatiques. Dans une expérience où le lavage préalable du foie avait été insuffisant, des coagulations s'étaient produites à l'intérieur du foie et la teneur en hémoglobine tomba de 0 gr. 85 (chiffre arbitraire) à 0 gr. 32.

Respiration du foie perfusé.

La simple différence d'aspect du sang à l'entrée et à la sortie du foie, montre qu'une consommation intense d'oxygène s'effectue au niveau du parenchyme hépatique perfusé.

Dans les conditions où nous nous sommes placés et pour obvier à la suppression de l'apport du sang artériel par l'artère hépatique, nous avons réglé l'oxygénéateur de telle façon que le sang portal ait une coloration rouge vif. Malgré cet important apport

Dates	N° de l'expérience	Poids du foie en gr.	Veine Porte (dosage d'O ₂)	Veines sus-hépatiques (dosage d'O ₂)	Différence en cmc.	Débit de perfusion par minute	Consommation d'O ₂ par kg. de foie et par heure
6 février 1935	42	970	16 cc. 5 % à 17 h. 45 15,7 % à 18 h. 30	4,7 % } 5 % 5,4 % } 8,7 % } 9 % 9,3 % }	11 cc. 5 6 cc. 7	84 cc. 97 cc.	597 cc. 402 cc.
20 février	43	525	11,6 } 11,75 % à 17 h. 15 11,9 } 11,2 % à 18 h. 12,45 % à 18 h. 45	4,78 } 4,8 % 4,75 } 4,65 % 5,04 %	6 cc. 9 6 cc. 6 7 cc. 4	100 cc. 100 cc. 100 cc.	788 cc. 40 754 cc. 20 845 cc. 40
6 mars	44	985	13,2 % à 17 h. 58 17,06 % à 18 h. 15 21,7 % à 19 h. 21,6 % à 19 h. 55	2,6 % 4,8 % 8,5 } 8,6 8,7 } 13,7 %	10 cc. 6 12 cc. 3 13 cc. 1 7 cc. 9	42 cc. 84 cc. 60 cc. 126 cc.	270 cc. 60 628 cc. 80 478 cc. 20 606 cc.
13 mars	45	885 glycocolle à 1,00 à 18 h. 25 antélob. 40 u. à 19 h. 38	10,77 % à 17 h. 50 14,10 % à 18 h. 13 12,78 % à 18 h. 27 13,40 % à 18 h. 40	0 % 3 % 4,43 % 4,95 %	10 cc. 77 11 cc. 1 8 cc. 35 8 cc. 45	68 cc. 157 cc. 5 180 cc. 140 cc.	494 cc. 40 1.186 cc. 20 1.016 cc. 40 801 cc. 60
15 mars	46	636 glycocolle à 2,00 à 18 h. 35	7,32 % 8,64 %	4,81 % 4,85 %	2 cc. 51 3 cc. 79	150 cc. 140 cc.	355 cc. 500 cc.
27 mars	47	684	7,25 % à 17 h. 15 6,35 % à 18 h. 25 7,25 % à 18 h. 45	0 % 0,68 % 3,17 %	7 cc. 25 5 cc. 67 4 cc. 08	78 cc. 7 157 cc. 5 249 cc.	500 cc. 783 cc. 890 cc.
3 avril	48	655	9,05 % à 17 h. 27 13,29 % à 18 h. 07 13,02 % à 18 h. 24	0 % 7,55 % 8,67 %	9 cc. 05 5 cc. 74 4 cc. 35	140 cc. 210 cc. 249 cc.	1.160 cc. 1.127 cc. 993 cc.
10 avril	49	598	6,22 % à 18 h. 07 8,43 % à 18 h. 25 8,71 % à 18 h. 34 après insuline 100 unités à 18 h. 37 8,35 % à 19 h. 8,35 % à 19 h. 20 8,71 % à 19 h. 33	3,03 % 0 % 0 % 0 % 0 %	3 cc. 19 8 cc. 43 8 cc. 71 8 cc. 35 7 cc. 21	240 cc. 150 cc. 150 cc. 141 cc. 140 cc.	767 cc. 1.265 cc. 1.307 cc. 1.278 cc. 862 cc. 1.012 cc.

d'oxygène, le sang sus-hépatique présentait une teinte rouge sombre.

Les quantités d'oxygène dans le sang portal ont été en moyenne de 10 à 12 volumes pour 100 ; exceptionnellement 17, voir même 21 pour 100 (1).

Nous n'avons pas pu procéder à une étude systématique de la respiration du foie au cours de nos différentes expériences de perfusion. Le tableau ci-joint, obtenu par confrontation du débit de perfusion et de la teneur du sang en oxygène en amont et en aval de la glande hépatique, donne un ordre de grandeur de la consommation d'oxygène par le foie perfusé.

Cette consommation oscille entre 500 et 1.000 cmc. par heure et par kgr. de tissu hépatique. Ces chiffres sont inférieurs à ceux de Bornstein et Gremls (1.800 cmc. par heure et par kgr.), mais il convient de remarquer que la plupart de nos déterminations ont été faites d'une façon relativement tardive, assez longtemps après le début de la mise en route de l'expérience, c'est-à-dire, à un moment où l'activité respiratoire des cellules hépatiques avait certainement fléchi.

Aspect du foie en fin d'expérience.

Dans toutes nos expériences nous avons pris soin d'examiner l'état du foie, la perfusion terminée.

Lorsque la circulation artificielle s'est effectuée sans

1. Ces déterminations ont été faites suivant la méthode de Haldane, par le Dr Syllaba de Prague que nous prions ici d'agréer tous nos remerciements.

incidents, la glande hépatique reste chaude, sans aspect livide, sans marbrures, sans taches ecchymotiques. Sectionnée, elle laisse échapper librement le sang qu'elle renferme et la surface de section est d'apparence normale.

A l'examen histologique, on note toutefois, en plus



La coupe ci-contre due à l'obligeance de Mme de Montgomery, montre cette altération centro-lobulaire. On remarquera également la distension des capillaires. L'aspect de la coupe rappelle ce qu'on observe dans le foie cardiaque.

du départ du glycogène qui s'efface tout d'abord dans la région périportale, un processus de dégénérescence centro-lobulaire. Sous l'effet, semble-t-il, de la

distension des sinusoides du centre du lobule, les cellules hépatiques entrent dans une dégénérescence granuleuse avec pycnose du noyau et souvent vacuolisation graisseuse. Histologiquement donc, on assiste à une dégénérescence localisée du foie perfusé prédominant nettement à la fin de la traversée lobulaire.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Nous avons appliqué la méthode de perfusion précédemment décrite à l'étude d'un certain nombre de problèmes de physiologie hépatique et nous avons tour à tour envisagé le métabolisme du glycogène, celui de l'acide lactique, de l'urée et des lipoides.

Nos recherches ont été poursuivies pendant plus de deux ans, en faisant varier les conditions expérimentales : animaux normaux, animaux dépancratés, animaux intoxiqués par le phosphore, adjonction d'hormones et en particulier d'insuline au liquide de perfusion, blocage à l'encre de chine du système réticulo-endothélial.

Ces expériences ont été effectuées sous la direction de M. le Professeur Noël Fiessinger et de M. le Professeur agrégé Henri Bénard. Elles ont nécessité de nombreux dosages auxquels ont pris part :

MM. R. Cattan..... glycémies ; méthode de Baudoin et Lewin.

Lewin..... lévulosémies.

Herbain.....	glycogène ; méthode de Bier- ry et Grudzevska.
—	acide lactique ; méthode de Friedmann, Cottonio et Schaffer.
Postranecky	polypeptides ; méthode du double azote.
Brouet.....	amino-acides ; méthode de Folin.
Gajdos	bilirubine ; méthode d'Hy- mans v. den Bergh.
Mlle Gothié.....	albumines ; méthode de Ma- chebœuf.
Mme de Montgomery...	histologie ; méthode de Best.

Nous suivrons pour la présentation de ces résultats l'exposé qui en a été fait récemment par M. le profes-
seur Noël Fiessinger et M. le professeur agrégé Henri
Bénard, dans les *Archives Internationales de Pharma-
codynamie et de Thérapie* (1).

Circulation artificielle sans interposition d'organe.

L'étude des perfusions hépatiques ne pouvait être
abordée utilement, qu'après avoir établi, par des expé-
riences témoins, les modifications que le sang peut
subir spontanément par sa simple mise en mouvement
dans l'appareil de perfusion, sans interposition d'or-
gane.

1. Noël Fiessinger et Henri Bénard, La perfusion du foie appliquée
à l'étude du métabolisme hépatique. *Arch. inter. de Pharmacodyn.
et Thérapie*, vol. XLIX, fasc. IV, 15 février 1935, p. 398.

L'expérience suivante donne une idée de l'importance de ces modifications.

Exp. n° 1 bis. — *Sang de chien défibriné. Circulation dans l'appareil sans interposition de foie. Durée 2 heures. Oxygénation satisfaisante.*

	Avant	Après
Glucose, du sang % ₁₀₀	1,44	0,33
Urée	0,64	0,28
Cholestérol	3,28	2,29
Acide lactique	0,59	0,34
Amino-acides	0,068	0,072
Bilirubine	0	0

On remarquera la diminution importante du glucose, de l'urée et de l'acide lactique (1).

Pendant le même temps, le foie de l'animal, conservé à l'étuve, perdait une partie de son glycogène et augmentait notablement sa bilirubine.

	Avant	Après
Glycogène %	3	2,59
Bilirubine	1,24	3,51-2,20 en mgr.

Les deux derniers chiffres de bilirubine correspondent, le premier à la méthode d'Ernst et Forster, le second, à la méthode d'Hymans van den Bergh.

1. La diminution importante de l'urée (xanthidrol) dont on connaît l'hydrolyse facile est en grande partie dans cette expérience sous la dépendance d'une intervention microbienne. Nous avons pu nous en rendre compte dans des expériences de contrôle après désinfection soignée de l'oxygénateur. Nous avons cru cependant utile de reproduire ces chiffres pour bien montrer qu'on ne saurait tenir compte dans des expériences de perfusion que de gros phénomènes débordant largement les déaillances éventuelles de la technique.

Perfusion d'un foie normal avec du sang normal.

Ces expériences ont été effectuées d'une part en milieu asphyxique et d'autre part en milieu abondamment oxygéné.

1° PERFUSION AVEC DU SANG INSUFFISAMMENT OXYGÉNÉ.

Exp. n° 1. — 29 septembre 1933.

Chien donneur : 19 kgr.

Chien hépatique : 5 kgr.

Pression de perfusion : 30 cm. d'eau.

Débit moyen : 250 cme. par minute.

Poids du foie : 170 gr.

Durée de l'expérience : 17 h. 45 à 21 h. (3 h.45).

	Avant	Après
Glucose du sang ‰	1,78	1,77
Urée	0,04	0,18
Cholestérol	0,95	0,78
Bilirubine	0	0
Glycogène du foie d'organe frais ‰	4,34	3,22

Examen histologique : Avant l'expérience, le foie présente une surcharge glycogénique au voisinage de l'espace porte et dans la partie moyenne du lobule. A la fin de l'expérience, le glycogène a disparu dans la région périportale.

Exp. n° 2. — 6 octobre 1933.

Chien donneur : 20 kgr.

Chien hépatique : 5 kgr.

Sang défibriné, additionné de 1 gr. de glucose par litre.

Poids du foie : 220 gr.

Pression de perfusion : 22 cm. d'eau.

Débit moyen : 250 cme. par minute.

Durée : 16 h. 50 à 20 h. 50 (4 heures).

	Avant	Après
Glucose du sang ‰	1,78	7,85
Urée.....	0,18	0,34
Cholestérol	0,73	0,72
Acide lactique	0,37	0,84
Polypeptides.....	0,011	0,057
Rapp. $\frac{\text{N. polypept.}}{\text{N. total}} =$	0,04	0,12
Bilirubine	0	0
Glycogène du foie %	5,57	2 56

Exp. n° 3. — 13 octobre 1933.

Chien donneur : 22 kgr.

Chien hépatique : 5 kgr.

Sang défibriné sans adjonction de glucose.

Poids du foie : 231 gr.

Pression de perfusion : 30 cm. d'eau.

Débit moyen : 150 cme. par minute.

Durée : 18 h. 20 à 22 h. 10 (3 h. 50).

	Avant	Après
Glucose du sang ‰	1,50	2,21
Uurée.....	0,39	0,97
Cholestérol	1,85	1,35
Acide lactique	0,76	0,97
Bilirubine	0	0
Glycogène du foie..... %	1,50	0

Examen histologique : Avant l'expérience, le foie est peu

chargé en glycogène et la réaction de Best est à peu près négative. Après l'expérience, le centre du lobule est le siège d'une dégénérescence atrophique granuleuse avec distension considérable des sinusoides.

Dans ces expériences, l'insuffisance de l'apport d'oxygène résultait d'une technique défectueuse de la réoxygénation du sang. Primitivement nous utilisions pour cette réoxygénation un long tube de verre parcouru par un courant d'oxygène, dans lequel on faisait couler lentement le sang au sortir de l'organe perfusé.

Ce procédé, qui nous avait donné des résultats assez satisfaisants au cours d'expériences sur la rate, s'est révélé très insuffisant devant la grosse consommation d'oxygène qui s'effectue dans le parenchyme hépatique. Nous avons vu, en effet, que cette consommation d'oxygène atteint facilement un litre par heure et par kgr. de foie et peut même dépasser ce chiffre.

L'appareil rotatif de Bayliss, que nous avons définitivement adopté par la suite, permet aisément de faire face à ces gros besoins de la respiration hépatique.

Du fait de l'oxygénation insuffisante, on note, dans nos premières expériences, une augmentation constante de l'acide lactique. Il faut, en effet, de l'oxygène pour brûler l'acide lactique et permettre la réaction couplée dont dépend sa transformation en glycogène.

Par contre, le défaut d'oxygène ne fait pas obstacle au passage du glycogène à l'état de glucose, ni à l'état d'acide lactique, toutes réactions qui s'effectuent en milieu anaérobique.

L'urée augmente d'une façon constante.

Quant au cholestérol, ses variations se sont faites dans des sens contradictoires.

Pour ce qui est de la biliburine, on ne peut se montrer très affirmatif dans ces expériences, car on doit se demander dans quelle mesure les minimales quantités de bile recueillies ne résultent pas de la simple expression mécanique, sous l'effet de la distension sanguine, d'une bile préformée.

2° PERFUSION AVEC UN SANG ABONDAMMENT OXYGÉNÉ.

La nécessité d'une oxygénation abondante, au cours de la perfusion du foie, résulte en grande partie de la suppression de l'apport de sang oxygéné par l'artère hépatique.

Comme nous l'avons dit, dans toutes nos expériences, pour des questions de simplicité de technique, l'artère hépatique a été liée, d'où l'obligation de compenser ce déficit de sang artériel par une oxygénation plus grande du sang portal.

Exp. n° 9. — 24 novembre 1933.

Chien donneur : 26 kgr.

Chien hépatique soumis pendant 3 jours à un régime sucré : 10 kgr.

Poids du foie : 320 gr. Cholédoque lié.

Pression de perfusion : 15 puis 20 cm. d'eau.

Débit moyen : 100 cmc. par minute.

Durée : 3 heures.

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang ‰	0,98	3,50
Urée.....	0,39	0,54
Cholestérol	1,25	0,98
Acide lactique	0,82	0,26
Bilirubine	0	0,05
(Ernst-Forster)		
Glycogène du foie..... %	7,21	4,65

Comme dans les expériences où l'oxygénation avait été insuffisante, le glycogène du foie diminue et la glycémie augmente, mais l'acide lactique diminue dans le sang et passe de 0 gr. 82 à 0 gr. 26 par litre.

L'expérience suivante concerne le foie d'un chien soumis au jeûne depuis 3 jours.

Exp. n° 19. — 2 mars 1934.

Chien hépatique à jeun depuis trois jours : 18 kgr.

Poids du foie : 600 gr.

Pression de perfusion : 15 cm. d'eau.

Débit moyen : 225 cmc. par minute.

Durée : 3 heures.

	Avant	Après
Glucose du sang ‰	0,85	1,39
Urée.....	0,29	0,65
Cholestérol	0,88	1,15
Acide lactique	0,53	0,46
Biliburine	0	0
Glycogène du foie..... %	1,68	1,04

Dans cette expérience, l'élévation de la glycémie est

moindre que dans la précédente, mais les réserves du foie en glycogène, du fait même du jeûne, étaient peu considérables.

Dans les deux expériences précédentes, la perfusion a été pratiquée sur un foie complètement exclu. Comme nous l'avons dit, nous avons pensé nous placer dans des conditions meilleures en laissant l'organe *in situ* avec ses connexions nerveuses, le train antérieur de l'animal étant maintenu en vie par la respiration artificielle dans un système tête, cœur, poumons.

L'une des expériences pratiquées selon cette technique (exp. n° 15) comporte des fuites qui obligèrent à interrompre la perfusion au bout de 45 minutes.

Exp. n° 15. — 26 janvier 1934.

	Avant	Après
Glucose du sang %	0,99	1,14
Urée.....	0,24	0,29
Acide lactique	0,42	0,27
Bilirubine	0	0
Glycogène du foie.....	traces	traces

L'expérience suivante se comporta d'une façon plus parfaite.

Exp. n° 14. — 19 janvier 1934.

Chien donneur : 30 kgr.

Chien hépatique : 9 kgr. 500.

Pression de perfusion : 20 cm. d'eau.

Débit : 200 cmc.

Durée : 2 heures.

Survie du train antérieur de l'animal hépatique :
1 heure.

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang ‰	0,86	1,46
Urée	0,23	0,36
Cholestérol	0,48	0,44
Acide lactique	0,78	0,50
Glycogène du foie : non dosé par suite d'un accident de centrifugation.		

A la fin de la première heure, le cœur du chien hépatique battait encore, la glycémie dans le sang de perfusion atteignait déjà 1 gr. 25 par litre, ce qui montre que *la formation de sucre*, dans les conditions spéciales de cette expérience *est un phénomène précoce se produisant en pleine survie de l'animal.*

Perfusion avec adjonction d'insuline

« Foie normal »

L'action de l'insuline sur l'accumulation des réserves de glycogène hépatique est un problème obscur et encore à l'étude.

Dans un grand nombre d'expériences nous avons ajouté une certaine quantité d'insuline au liquide de perfusion et recherché si cette adjonction entraînait l'augmentation du taux du glycogène hépatique.

Exp. n° 4. — 21 octobre 1933.

Chien donneur : 28 kgr.

Chien hépatique : 11 kgr.

Poids du foie : 470 gr.

Pression de perfusion : 17 cm. d'eau.

Débit moyen : 160 cmc. par minute.

Insuline ajoutée au liquide de perfusion : 40 unités.

Oxygénation très imparfaite.

Durée : 4 heures.

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang ‰	1,03	1,45
Urée	0,14	0,17
Cholestérol	1,89	2,93
Acide lactique	0,81	2
Bilirubine	0	0,0035
Glycogène du foie..... %	0,22	0,17

Le foie ne s'enrichit pas en glycogène.

L'augmentation de la glycémie a été faible dans cette expérience, mais il convient de remarquer que le foie perfusé était, au départ, très pauvre en glycogène.

L'acide lactique a augmenté, ce qui tient aux conditions asphyxiques de la perfusion.

L'examen histologique confirme la faible teneur du foie en glycogène et montre au centre des lobules une congestion intense avec dégénérescence granuleuse atrophique et vacuolaire des travées hépatiques.

Exp. n° 7. — 10 novembre 1933.

Chien donneur : 20 kgr.

Chien hépatique : 5 kgr.

Poids du foie : 248 gr.

Pression de perfusion : 20 cm. d'eau.

Débit moyen : 250 cmc. par minute.

Adjonction de glucose au sang de perfusion.

Insuline : à 17 h. 30, 50 unités ; de 18 à 19 h., 50 unités.

Durée : 17 h. à 19 h. 30 (2 h. 30).

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang ‰	3,37	3,21
Urée	0,30	0,51
Cholestérol	0,75	0,74
Acide lactique	0,64	0,24
Bilirubine	0	0,0035
Glycogène du foie..... %	traces	traces

Pas de formation apparente de glycogène. Le foie ne renfermait au départ que des traces de glycogène. La légère diminution du sucre sanguin s'explique aisément par la glycolyse que n'a pu compenser la glycogénolyse.

Même aspect histologique que dans l'expérience précédente.

Exp. n° 6. — 3 novembre 1933.

Chien donneur : 16 kgr.

Chien hépatique : 5 kgr. 500.

Poids du foie : 167 gr. (l'animal est mort quelques minutes avant le prélèvement du foie).

Pression de perfusion : 40 cm. d'eau.

Débit moyen : 50 cmc. par minute (adjonction de glucose).

Insuline : 50 unités.

Durée : 4 h. 15.

	Avant gr. —	Après gr. —
Glucose dans le sang.....‰	3,90	3,67
Urée	0,25	0,33
Cholestérol	0,88	1
Acide lactique	0,45	0,42
Bilirubine	0	0,0072
Glycogène du foie.....%	0,41	0,20

Même diminution du glycogène hépatique ; glycolyse sanguine insuffisamment compensée par la glycogénolyse.

Dans les expériences précédentes et dans toutes celles que nous avons instituées à leur suite, même en partant de foies pauvres en glycogène et en utilisant des liquides de perfusion assez riches en sucre, 2,5 à 3 ‰, il nous a été impossible d'obtenir un enrichissement du foie en glycogène.

On pouvait se demander s'il serait plus facile de mettre en évidence une action frénatrice de l'insuline à l'égard de la glycogénolyse. Dans ce but, nous avons fait circuler du sang insuliné dans des foies abondamment pourvus de glycogène et comparé les résultats de ces perfusions avec ceux obtenus à l'aide de sang ne contenant pas d'insuline.

Exp. n° 5. — 27 octobre 1933.

Chien donneur : 17 kgr.

Chien hépatique : 6 kgr. 500.

Poids du foie : 270 gr.

Pression de perfusion : 15 cm. d'eau.

Débit moyen : 225 cmc. par minute. Pas d'adjonction de glucose.

Insuline : 50 unités.

Durée : 16 h. 15 à 20 h. 15 (4 heures).

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang %	1,12	4,36
Urée	0,48	0,80
Acide lactique	0,46	0,96
Bilirubine	0	0,0035
Glycogène du foie %	2,55	0,33

La comparaison des coupes histologiques avant et après perfusion confirme la diminution considérable du glycogène. La zone centrale des lobules montre les lésions de dégénérescence granuleuse et vacuolaire habituelles.

Exp. n° 21. — 21 mars 1934.

Chien donneur : 24 kgr.

Chien hépatique : 17 kgr.

Poids du foie : 465 gr.

Insuline : 100 unités ajoutées progressivement.

Durée : 3 heures.

	Avant gr. —	Après gr. —
Glucose du sang.....‰	1,08	1,50
Urée.....	0,10	0,70
Cholestérol	0,50	0,55
Acide lactique	0,63	0,81
Polypeptides.....	0,30	0,12
Indice de clivage	0,12	0,025
Bilirubine	0	0,0024
Glycogène du foie.....%	3,93	2,49

Exp. n° 23. — 4 mai 1934.

Chien donneur : 27 kgr.

Chien hépatique : 14 kgr.

Pression de perfusion : 20 cm. d'eau.

Débit moyen : 275 cme. par minute.

Insuline : 100 unités en deux fois.

Durée : 2 heures.

	Avant gr. —	Après gr. —
Glucose du sang.....‰	0,81	2,64
Urée.....	0,54	0,88
Bilirubine	0	0
Glycogène du foie.....%	2,09	0,60

Pas plus que la formation de glycogène, la diminution de la glycogénolyse n'a pu être obtenue par adjonction d'insuline au cours de nos expériences de perfusion.

Expérience du « double foie ».

Devant ces résultats négatifs concernant la glycogéno-formation malgré une teneur élevée du liquide de perfusion en glucose, nous nous sommes demandés si l'on n'augmenterait pas les chances de fixation du

glycogène, en utilisant un glucose physiologique tel que celui qui résulte de l'hydrolyse intra-hépatique du glycogène du foie.

C'est là le principe de l'expérience qu'on pourrait appeler l'expérience du *double foie*.

Dans un premier temps on perfuse un foie riche en glycogène avec du sang défibriné de façon à enrichir ce sang en glucose physiologique. Dans un second temps, on fait circuler ce sang additionné d'insuline dans le foie d'un autre chien, privé par un jeûne prolongé de ses réserves glycogéniques.

Exp. nos 11 et 11 bis. — 8 décembre 1933.

Chien donneur : 20 kgr. 500.

Premier chien hépatique, soumis pendant 3 jours à une alimentation riche en sucre : 4 kgr. 100.

Deuxième chien hépatique, à jeun depuis 3 jours : 5 kgr.

	1 ^{er} chien	2 ^e chien
Poids du foie.....	162 gr.	230 gr.
Press. de perfusion..	10 cm. d'eau	10 cm. d'eau
Débit moyen	235 cc. par min.	235 cc. par min.
Insuline.....	0	100 unit. en 2 fois
Durée	2 h. 10	2 h. 15

	1 ^{er} chien		2 ^e chien	
	Avant	Après	Avant	Après
Glucose du sang ... ‰	0,69	1,75	1,75	2,17
Urée.....	0,28	0,36	0,36	0,47
Cholestérol	1,20	0,94	0,94	0,89
Acide lactique	0,64	0,21	0,21	0,11
Bilirubine	0	0,0035	0,0035	0,0087
Glycogène du foie ... %	1,47	traces	1,76	0,60

On voit que le deuxième foie a perdu du glycogène tout comme s'il avait été irrigué par un sang chargé de glucose banal. Le sang, qui s'était enrichi en sucre au cours de la première perfusion, continue à se charger de sucre en circulant dans le deuxième foie.

Tout comme dans les expériences ordinaires, l'expérience du « double foie » n'a donc permis d'obtenir ni la formation de glycogène, ni même la suppression de la glycogénolyse.

Perfusions avec adjonction de thyroxine ou d'holosplénine.

Dans un certain nombre d'expériences nous avons cherché à voir si les phénomènes qui accompagnent la perfusion pouvaient être modifiés par l'adjonction au liquide circulant d'hormone thyroïdienne ou d'hormone splénique.

Exp. n° 8. — 17 novembre 1933.

Chien donneur : 33 kgr. 500.

Chien hépatique soumis à une alimentation riche en sucre : 7 kgr. 500.

Pression de perfusion : 15 cm. d'eau.

Débit moyen : 250 cme. par minute.

Adjonction au liquide de perfusion de 6 cme. d'holosplénine.

Durée : 3 h. 15.

	Avant gr. —	Après gr. —
Glucose du sang ‰	1,65	5,70
Urée.....	0,33	0,37
Cholestérol	1,68	0,62
Acide lactique	0,89	0,44
Bilirubine	0	0,0027
Glycogène du foie..... %	9,17	5,84

Exp. n° 10. — 1^{er} décembre 1933.

Chien donneur : 29 kgr.

Chien hépatique soumis à une alimentation riche en sucre : 15 kgr.

Poids du foie : 260 gr.

Pression de perfusion : 15 cm. d'eau.

Débit moyen : 280 cmc. par minute.

Adjonction au liquide de perfusion de 4 cmc. de thyroxine.

Durée : 2 h. 15.

	Avant gr. —	Après gr. —
Glucose du sang ‰	0,64	1,27
Uurée.....	0,30	0,47
Cholestérol	4,55	3,75
Acide lactique	0,50	0,20
Bilirubine	0	0,0035
Glycogène du foie..... %	3,27	1,99

Comme on voit, l'adjonction au sang perfusant d'holosplénine ou de thyroxine ne semble pas modifier la fuite habituelle de glycogène et l'augmentation de la glycémie. L'acide lactique baisse comme dans les autres expériences. L'urée et la biliburine subissent leur augmentation habituelle.

Perfusion à travers des foies anormaux.

Sang de perfusion normal.

a) BLOCAGE PAR L'ENCRE DE CHINE.

On sait que l'injection intra-veineuse d'encre de Chine met en jeu l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial dont les cellules se gorgent de particules de charbon et perdent bientôt, de ce fait, leurs propriétés physiologiques. C'est là le phénomène de blocage artificiel, qui s'exerce dans le foie au niveau des cellules de Kupffer, comme dans tous les autres domaines du système réticulo-endothélial.

Il nous a paru intéressant de voir ce que donnait la perfusion sur des foies artificiellement bloqués.

Exp. n° 12. — 15 décembre 1933. *Blocage intense.*

Chien donneur : 25 kgr.

Chien hépatique alimenté : 5 kgr. La veille et le jour de la perfusion, ce chien avait reçu une injection intra-veineuse de 1 cmc. d'encre de Chine « Pélikan » dans 4 cmc. de sérum physiologique ; après lavage, le parenchyme hépatique est gris noir. (Le blocage intense a diminué la perméabilité des capillaires.)

Pression de perfusion : 65 cm. d'eau.

Poids du foie : 210 gr.

Durée : 2 h. 45.

	Avant gr.	Après gr.
lucose dans le sang..... ‰	0,33	0
Urée.....	0,16	0,32
Cholestérol	0,92	1,02
Acide lactique.....	0,61	0,22
Bilirubine	0	0,0044
Glycogène du foie..... %	0	0

Exp. n° 13. — 22 décembre 1933. *Blocage peu marqué.*

Chien donneur : 35 kgr.

Chien hépatique : 11 kgr. 500.

Le chien hépatique a reçu deux jours avant la perfusion, une seule injection intra-veineuse de 1 cmc. d'encre de Chine « Pélikan » dans 4 cmc. de sérum physiologique.

Poids du foie : 320 gr.

Pression de perfusion : 15 cm. d'eau.

Débit moyen : 250 cmc. par minute.

Durée : 2 h. 15.

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang ‰	1,04	2,86
Urée.....	0,17	0,39
Cholestérol	1,62	1,93
Acide lactique.....	0,45	0,28
Bilirubine	0	0
Glycogène du foie..... %	4,19	2,99

Le parenchyme hépatique augmente sa charge en bilirubine de 2 mgr. 20 pour 1000.

Les deux expériences qui viennent d'être rapportées diffèrent par le degré de blocage. Dans la première, le blocage est intense : le calibre des capillaires est très réduit, d'où la nécessité d'une pression élevée pour la

perfusion ; le glycogène a complètement disparu, d'où la baisse progressive de la glycémie ; les modifications des teneurs en urée, en acide lactique, en bilirubine, se font de la façon habituelle.

Dans la seconde expérience, le blocage est faible. Le glycogène existe dans le foie en quantité importante et son hydrolyse progressive, dominant la glycolyse, explique la forte élévation du glucose sanguin.

b) HÉPATITES TOXIQUES PHOSPHORÉES.

L'intoxication par le phosphore en solution huileuse permet de réaliser des dégénérescences hépatiques dont on peut graduer presque à volonté l'intensité.

Nous avons cherché à réaliser des atteintes hépatiques d'intensité moyenne.

Exp. n° 16. — 2 février 1934.

Chien donneur : 18 kgr. 500.

Chien hépatique de 5 kgr. 500, ayant reçu le 29 janvier 1/4 de cmc. et le 31 janvier 1 cmc. d'huile phosphorée à 1/100.

Poids du foie : 230 gr.

Pression de perfusion : 15 cm. d'eau.

Débit moyen : 275 cmc. par minute.

Durée : 2 h. 30.

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang.....	‰ 0,85	0,92
Urée.....	0,48	0,61
Cholestérol	0,80	0,64
Acide lactique.....	0,64	0,22
Bilirubine	0	0
Glycogène du foie.....	% 5,78	5,60

Le parenchyme hépatique se charge de 5 mgr. 40 pour 100 de bilirubine.

Exp. n° 17. — 9 février 1934.

Chien donneur : 16 kgr., dépancréaté depuis 24 heures ;
il présente une hyperglycémie légère.

Chien hépatique : de 5 kgr., ayant reçu le 29 janvier
1/4 de cmc. et le 31 janvier 1/2 cmc. d'huile phos-
phorée à 1/100.

Pression de perfusion : 20 cm. d'eau.

Débit moyen : 240 cmc. par minute.

Poids du foie : 230 gr.

Durée : 2 heures.

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang‰	1,96	2,01
Urée	0,39	0,67
Cholestérol	0,72	0,37
Acide lactique	0,76	0,29
Biliburine	0	0,002
Glycogène du foie%	traces	traces

Le parenchyme hépatique augmente sa teneur en bilirubine de 4 mgr. 47 à 7 mgr. 40 pour 1000.

On remarquera dans la première expérience, le peu d'importance de la glycogénolyse, malgré une teneur élevée en glycogène. Les autres processus s'effectuent comme d'ordinaire.

c) FOIES D'ANIMAUX DÉPANCRÉATÉS.

Sur plusieurs animaux nous avons procédé à l'extirpation du pancréas quelques jours avant la perfusion du foie. Ces circulations artificielles de foie d'ani-

maux dépancrétés ont été pratiquées les unes sans adjonction, les autres avec adjonction d'insuline au liquide de perfusion.

Exp. n° 20. — 9 mars 1934.

Chien donneur : 29 kgr., normal, soumis à une alimentation riche en sucre.

Chien hépatique, dépancrété 4 jours avant la perfusion et présentant 48 heures avant celle-ci une glycémie de 2 gr. 04 par litre et de la glycosurie. Poids : 15 kgr. 500.

Poids du foie : 705 gr.

Pression de perfusion : 15 cm. d'eau.

Débit moyen : 200 cmc. par minute.

Durée : 2 h. 05.

	Avant gr. —	Après gr. —
Glucose du sang.....‰	0,88	2,3
Urée.....	0,58	0,95
Cholestérol	1,42	0,64
Polypeptides.....	0,23	0,43
Bilirubine.....	0	0,0054
Glycogène du foie%	traces	traces

Le foie se charge de 7 mgr. de bilirubine pour 1000.

Cette expérience, qui montre une élévation considérable de la glycémie, malgré une absence à peu près complète de glycogène hépatique au départ, laisserait supposer que du sucre a pu se former aux dépens des matières protéiques.

Des expériences de contrôle ne nous ont pas permis de retrouver cette particularité, qui, pour nous, reste inexpliquée.

Exp. n° 22. — 20 avril 1934.

Chien donneur : 23 kgr.

Chien hépatique : 12 kgr. Dépancréaté le 16 avril 1934.

Poids du foie : 422 gr.

Pression de perfusion : 17 cm. d'eau.

Débit moyen : 225 cmc. par minute.

Durée : 2 h. 30.

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang ‰	1,08	0,64
Urée.....	0,40	0,65
Acide lactique.....	0,54	0,24
Bilirubine	0	0,0025
Glycogène du foie..... ‰	traces	traces

Dans les expériences suivantes, de l'insuline est ajoutée au liquide de perfusion.

Exp. n° 24. — 11 mai 1934. *Perfusion « in situ ».*

Chien donneur : 30 kgr.

Chien hépatique dépancréaté le 5 mai 1934. Glycosurique le 9 mai 1934.

Poids du foie : 480 gr.

Pression de perfusion : 22 cm. d'eau.

Débit moyen : 200 cmc. par minute.

Insuline : 100 unités en deux fois.

Durée : 2 heures.

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang ‰	1,69	2,65
Urée	0,21	0,58
Acide lactique.....	0,31	0,13
Bilirubine	0	0,015
Glycogène du foie..... ‰	1,49	traces

Le foie se charge de 15 mgr. de bilirubine pour 1000.

Exp. n° 25. — 25 mai 1934.

Chien donneur : 28 kgr.

Chien hépatique : 14 kgr. Dépancréaté le 23 mai 1934
et présentant une glycémie de 2 gr. 19 par litre
le 25 mai.

Poids du foie : 600 gr.

Pression de perfusion : 25 cm. puis de 30 cm. d'eau.

Débit moyen : 175 cmc. par minute.

Insuline : 100 unités en deux fois.

Durée : 2 h. 15.

	Avant gr.	Après			
		30'	50'	75'	135'
Glucose du sang.. % ₀₀	1,07	1,28	1,36	1,49	1,45
Urée	0,16				0,37
Acide lactique	0,62				0,37
Bilirubine	0				0,004
Glycogène du foie.. % ₀	non dosable				non dosable

Comme on le voit, dans ces différentes expériences de perfusion, l'adjonction d'insuline n'a pas réussi à reconstituer les réserves de glycogène hépatique de l'animal dépancréaté. L'urée, l'acide lactique, la bilirubine ont subi leurs variations habituelles.

Ces résultats, négatifs en ce qui concerne la formation du glycogène, viennent s'ajouter à ceux que nous avons déjà obtenus sur les foies d'animaux normaux perfusés avec un sang hypersucré. Dans tous les cas, les réserves de glycogène hépatique, loin d'augmenter, ont toujours progressivement diminué. Cette diminution ne signifie pas d'une façon absolue que du glycogène n'ait pu se former au cours de la perfusion ; mais si cette formation a eu lieu, elle s'est

trouvée largement débordée par l'intensité de la glycogénolyse.

Glycogéno-formation et glycogénolyse.

Il était donc intéressant de rechercher s'il était possible, par tel ou tel artifice, de supprimer ou d'atténuer cette glycogénolyse qui, dans les conditions habituelles, masque la formation éventuelle de petites quantités de glycogène.

1° ACTION DU FLUORURE DE SODIUM.

Nous avons essayé tout d'abord le fluorure de sodium, dont l'action sur la glycolyse est bien connue.

Exp. n° 30. — 29 juin 1934. *Perfusion « in situ ».*

Chien donneur : 25 kgr.

Chien hépatique : 10 kgr.

Poids du foie : 400 gr.

Sang additionné de glucose et fluoré à 4 ‰.

Insuline : 100 unités en deux fois.

Débit moyen : 100 cmc. par minute.

Durée : 1 h. 45.

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang‰	2,49	4,47
Urée	0,62	0,65
Cholestérol	1,20	0,62
Acide lactique.....%	0,38	0,29
Glycogène du foie.....%	1,24	traces

On voit par cette expérience que le fluorure de sodium aux doses utilisées est loin d'avoir la même influence sur la glycogénolyse que sur la glycolyse. Le glycogène a diminué en effet, comme dans les expériences avec le sang non fluoré. L'acide lactique et le cholestérol ont diminué également ; par contre, la formation d'urée s'est trouvée suspendue ou du moins considérablement réduite et cette particularité put être vérifiée dans des expériences similaires.

2° PERFUSION DU SANG LÉVULOSE.

Ne pouvant supprimer la glycogénolyse, nous avons cherché à résoudre le problème qui nous occupe, en faisant circuler à travers le foie un sucre peu lysable dans le sang, mais capable de se transformer en glycogène. Le *lévulose* est considéré comme remplissant ces conditions.

D'après Pflüger et de Cori, le *lévulose* ne peut passer, en effet, à l'état de glucose qu'après s'être transformé préalablement en glycogène :



Dès lors, la diminution progressive du *lévulose* et l'augmentation parallèle du glucose dans nos liquides de perfusion, pourraient être interprétées par l'indice d'une formation intermédiaire et transitoire de glycogène. Cette conclusion reste toutefois hypothétique, puisque, contrairement aux auteurs précédents, Isaac et Adler admettent la possibilité d'une mutation directe du *lévulose* en glucose.

Le dosage du lévulose dans un milieu renfermant du glucose est une opération délicate, mais qui peut être faite en comparant le pouvoir réducteur global au pouvoir rotatoire global. Cette comparaison fournit un système de deux équations à deux inconnues, dont les racines donnent les quantités respectives de glucose et de lévulose mélangés dans le liquide étudié.

Ces déterminations ont été faites par M. Lewin dans le laboratoire du professeur Baudoin, en utilisant pour la mesure du pouvoir réducteur la méthode de Baudoin et Lewin et pour la mesure du pouvoir rotatoire le grand polarimètre de Jobin et Yvon éclairé en lumière verte ($5460 \text{ \AA}$) par un monochromateur.

Nous ne saurions trop insister sur le fait qu'il s'agit là de techniques difficiles, sujettes à causes d'erreurs, et que d'autre part le mode de transformation du lévulose en glucose est encore discuté.

Aussi ne présentons-nous nos résultats qu'à titre documentaire sous toutes réserves.

L'expérience du 7 juillet 1934 est une expérience témoin, sans interposition de foie, montrant l'absence de lyse du lévulose dans le sang circulant, en regard d'une glycolyse, au contraire, très importante.

Exp. témoin. — 7 juillet 1934.

Circulation dans l'appareil sans interposition de foie.

Quantité de sang défibriné : 1 l. 300.

Lévulose ajoutée : 1 gr. 92 par litre.

Insuline : 50 unités au départ, 50 unités en cours d'expérience.

Débit : 200 cmc. par minute.

Durée : 2 heures.

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang‰	1,05	0,54
Lévulose	1,92	1,90
Urée.....	0,98	0,75
Acide lactique.....	0,67	0,64
Bilirubine	0	0

Dans cette expérience témoin, le lévulose n'a subi aucune diminution, tandis que le glucose a diminué de moitié.

Les expériences 27 et 28 sont des expériences de perfusion hépatique avec du sang assez richement lévulosé : 1 gr. 64 et 1 gr. 80.

Exp. n° 27. — 8 juin 1934. *Perfusion « in situ ». Survie du train antérieur pendant toute l'expérience.*

Chien donneur : 32 kgr.

Chien hépatique : 11 kgr.

Poids du foie : 300 gr.

Adjonction de lévulose : 1 gr. 64 par litre.

Insuline : 50 unités au départ, 50 unités en cours de perfusion.

Durée : 2 heures.

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang‰	1,14	4,21
Lévulose	1,64	0,80
Urée	0,33	0,67
Bilirubine	0	0,0027
Glycogène du foie%	4	1,99

Exp. n° 28. — 15 juin 1934. *Perfusion « in situ ».*

Chien donneur : 23 kgr.

Poids du foie : 342 gr.

Pression de perfusion : 18 cm. d'eau.

Débit moyen : 150 cmc. par minute.

Adjonction de lévulose : 1 gr. 80 par litre.

Pas d'adjonction d'insuline.

	Avant gr.	Après gr.
Glucose du sang‰	0,70	1,228
Lévulose	1,80	0,43
Urée	0,18	0,55
Bilirubine	0	0
Glycogène du foie.....‰	traces	0

Dans ces deux expériences, l'une avec adjonction, l'autre sans adjonction d'insuline, la perfusion du foie s'est accompagnée d'une diminution importante de lévulose. La seconde est particulièrement intéressante, car, malgré l'absence à peu près complète de glycogène au départ dans le foie, du glucose s'est formé dans le liquide de perfusion. Cette formation a pu se faire au détriment du lévulose, qui diminue effectivement et probablement par l'intermédiaire d'un passage transitoire à l'état de glycogène, mais, comme nous l'avons dit, ces résultats ne doivent être considérés que comme des résultats d'attente et appellent de nouvelles recherches.

Résultats d'ensemble.

Evolution de la glycémie et des réserves glycogéniques du foie au cours de la perfusion.

Un fait se dégage de nos expériences de foies maintenus en survie : c'est l'augmentation habituelle du taux de la glycémie au fur et à mesure que se poursuit la circulation artificielle. Ce fait est particulier à la perfusion du foie. Dans les expériences portant sur les autres organes on note au contraire régulièrement une diminution de la glycémie. C'est, en effet, une baisse du taux du sucre sanguin qu'ont obtenue au cours de la perfusion de la rate N. Fiessinger, H. Bénard, R. Cattani et M. Herbain ainsi que P. Mauriac et Servantie ; de même, le sucre s'abaisse dans les expériences de Léon Binet et de Mlle Marquis sur la perfusion du poumon.

En ce qui concerne le foie, les conditions sont différentes ; car pour peu que les réserves glycogéniques soient importantes, l'hydrolyse progressive de ce glycogène compense les pertes en sucre, au point de renverser complètement le sens de la variation de la glycémie. Le phénomène du *foie lavé* devient ainsi le fait dominant au cours de la perfusion hépatique. La glycémie augmente dans des proportions le plus souvent importantes, comme en témoignent les chiffres suivants relevés dans quelques-unes de nos expériences.

Exp.	Durée	Glycogène du foie %			Glycémie ‰		
		avant	après	perte %	avant	après	gain ‰
2	4 h.	gr. 5,57	gr. 2,56	gr. 3,01	gr. 1,78	gr. 7,85	gr. 6,07
3	3 h. 50	1,50	0	1,50	1,50	2,21	0,71
5	4 h.	2,55	0,33	2,22	1,12	4,36	3,24
8	3 h. 15	9,17	5,84	4,33	1,65	5,70	4,05
9	3 h.	7,21	4,65	2,56	0,98	3,50	2,50
19	3 h.	1,68	1,04	0,64	0,85	1,39	0,54
23	2 h.	2,09	0,60	1,49	0,81	2,64	1,83
27	2 h.	4	1,99	2,01	1,14	4,21	3,07
29	1 h. 15	2,89	1,12	1,77	3,51	5,90	2,39
32		5,51	2,86	2,65	2,78	5,77	2,99
35	2 h. 15	2,35	0,96	1,39	5,50	5,95	0,45

L'entretien de la circulation active du reste la glyco-
génolyse, et la perte en glycogène est beaucoup plus
considérable dans le foie perfusé que dans le foie non
irrigué et placé le même temps à l'étuve à 37°.

Exp. témoin	Durée	Glycogène du foie %		
		avant	après	perte %
(Foie à l'étuve à 37°)	2 h.	3 gr.	2 gr. 69	0 gr. 31%

Ce n'est que dans les foies à peu près complètement
dépourvus de glycogène que le taux du glucose san-
guin ne subit pas d'augmentation ou diminue, comme

c'est la règle au niveau des autres organes. Dans l'expérience N° 22, le foie du chien hépatique avait perdu, sous l'influence de la dépancréatation artificielle, la totalité de son glycogène ; la glycémie, au bout de 2 heures de perfusion, tombe de 1 gr. 08 à 0 gr. 64.

Dans l'expérience N° 24, au contraire, malgré l'extirpation du pancréas, le foie possédait encore d'importantes réserves glycogéniques (1 gr. 49 %) et la glycémie s'élève en deux heures de 1 gr. 69 par litre à 2 gr. 65.

Il existe donc une relation, très étroite et inverse, entre les modifications de la glycémie et celles des réserves glycogéniques hépatiques.

Les tentatives que nous avons faites pour essayer de diminuer l'importance de la glycogénolyse par adjonction d'insuline sont restées pratiquement sans résultats.

Exp.	Durée	Insuline ajoutée	Glycogène du foie %			Glycémie ‰		
			avant	après	perte %	avant	après	diff. ‰
			gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
4	4 h.	40 unités	0,22	0	0,22	1,02	1,45	+ 0,43
5	4 h.	50 —	2,55	0,33	2,22	1,12	4,36	+ 3,24
21	3 h.	100 —	3,93	2,49	1,44	1,08	1,50	+ 0,42
23	2 h.	100 —	2,09	0,60	1,49	0,81	2,64	+ 1,83
24	2 h.	100 —	1,49	traces	1,49	1,69	2,65	+ 0,96
<i>Chien dépancraté.</i>								
25	2 h. 15	100 unités	0	0	0	1,07	1,45	+ 0,38
48	3 h. 45	50 —	0,41	0,20	0,21	3,90	3,67	— 0,23
53	2 h. 30	100 —	0,13	0,08	0,05	3,37	3,21	— 0,16

En aucun cas, l'hormone pancréatique n'a pu empêcher l'effondrement des réserves glycogéniques du foie ; tout au plus pourrait-on prétendre qu'elle a diminué l'importance de la chute du glycogène, mais c'est là une conclusion qui ne saurait être admise sans réserves.

Dans les expériences n° 6 et n° 7 toutefois, où l'insuline est ajoutée à un sang circulant fortement chargé en glucose, le glycogène hépatique, malgré son faible chiffre au départ, ne disparaît pas totalement au cours de la perfusion et l'on note en même temps une baisse légère de la glycémie.

L'holosplénine, la thyroxine qui ont, la première une action analogue à l'insuline, la seconde une action contraire, ne paraissent pas influencer, dans les expériences de foies en survies, l'évolution de la glycogénolyse.

Tous ces résultats, obtenus par méthodes chimiques, ont été corroborés par la méthode histologique, et les coupes de foie traitées selon la méthode de Best par Mme de Montgomery ont confirmé dans la règle la diminution progressive du glycogène, d'abord dans les zones péri-portales, puis dans les zones centrolobulaires et en dernier lieu dans la partie moyenne du lobule hépatique.

Toutes nos expériences sont donc restées négatives en ce qui concerne la fixation de glycogène au niveau du foie artificiellement perfusé.

Malgré tous les perfectionnements techniques, malgré les modifications incessantes des conditions expé-

riméntales, l'emploi de sucres de qualités différentes, malgré l'adjonction d'insuline, les réserves glycogéniques du foie ont constamment diminué au cours de la perfusion et, si ces réserves étaient nulles au départ, elles ne se sont pas davantage constituées. Ces résultats négatifs sont en désaccord avec les résultats positifs publiés par certains auteurs. C'est ainsi que Grube, dans des expériences déjà anciennes, faisant passer du liquide de Ringer glucosé à travers des foies de tortues, avait conclu de ses dosages à la formation de glycogène.

Tout récemment, Nielsen, utilisant un sang très fortement glucosé, obtient aussi une augmentation de glycogène hépatique dans des proportions du reste très variables et non influencées par l'adjonction d'insuline.

Par contre, les expériences d'Evans, Tsai et Young, pratiquées sur des foies énervés sont comme les nôtres négatives en ce qui concerne la formation du glycogène. Il en est de même des expériences de Gregg, dans lesquelles l'abaissement du glycogène hépatique marche de pair avec l'augmentation du taux de la glycémie.

Malgré tous nos efforts, nous n'avons donc réussi en matière de glycogène qu'à reproduire la célèbre expérience du *foie lavé* de Claude Bernard.

Dans la fonction glycogénique du foie, le retour du glycogène accumulé à l'état de glucose s'effectue très aisément dans des expériences *in vitro* sans précautions techniques particulières ; mais, la *transformation*

réciproque du glucose en glycogène est d'une réalisation artificielle qui entre nos mains s'est révélée impossible. Il s'agit, en effet, malgré sa simplicité apparente, d'une réaction complexe, endothermique, c'est-à-dire nécessitant un apport d'énergie extérieure et qui ne se produit dans l'organisme vivant que grâce à l'intervention d'une réaction exothermique étroitement *couplée* avec elle.

Suivant la conception d'Embden, de Hill, de Mayerhoff, pour trouver l'énergie nécessaire à la transformation du glucose ou plus exactement de l'acide lactique, produit intermédiaire, en glycogène, l'organisme sacrifie une partie du glucose ou de l'acide lactique, brûle cette fraction jusqu'au stade de CO_2 et H_2O et utilise la chaleur ainsi dégagée pour remonter la pente énergétique et obtenir, malgré son caractère endothermique, la transformation de l'acide lactique restant en glycogène.

In vitro, on obtient la transformation du glucose en acide lactique et l'un des termes de la *réaction couplée*, à savoir l'oxydation d'une certaine quantité d'acide lactique, mais on n'assiste pas, selon nous, à l'utilisation de l'énergie ainsi produite et à la réalisation de l'autre terme de la réaction couplée : l'élaboration du glycogène.

On voit, comme le disent N. Fiessinger et H. Bénard « la difficulté d'obtenir artificiellement des réactions de *synthèse*, même en se plaçant dans des conditions qui se rapprochent le plus possible des conditions de la vie. Les réactions d'hydrolyse ou de clivage, *exother-*

miques, c'est-à-dire à *potentiel* décroissant, comme la glycogénolyse, se produisent au contraire dans les expériences de perfusion avec la plus grande facilité. »

Modifications de la lactacidémie.

Dans nos premières expériences faites avec une oxygénation insuffisante, l'acide lactique augmentait constamment dans le liquide de perfusion. Avec une oxygénation convenable, telle que celle que réalise le dispositif rotatif de Bayliss, on observe au contraire une diminution de la lactacidémie.

Cette diminution se produit du reste spontanément dans les expériences témoins sans interposition de foie : c'est ainsi que nous avons pu voir au bout de trois heures l'acide lactique tomber de 0 gr. 59 par litre à 0 gr. 36, soit une perte de 0 gr. 23 par litre. Les chutes de la lactacidémie sont plus considérables lorsque le sang circule à plusieurs reprises à travers la glande hépatique. On assiste alors à des baisses de 0 gr. 50 par litre pour des perfusions d'une durée de 3 ou 4 heures.

Exp.	Durée	Acide lactique du sang p. 1000		
		avant	après	perte par litre
		gr.	gr.	gr.
9	3 h.	0,82	0,26	0,56
11 et 11 bis	4 h.	0,64	0,11	0,53
14	2 h.	0,78	0,60	0,28

L'insuline, l'holosplénine, la thyroxine, l'intoxication phosphorée, la dépancréatation ne nous ont pas paru

influencer d'une façon importante la chute de la lactacidémie.

Exp.		Acide lactique p. 1000		
		avant	après	perte
1 ^o Adjonction d'insuline 100 unités				
7	2 h. 30	0,64	0,24	0,40
2 ^o Adjonction d'holosplénine				
8	3 h. 15	0,89	0,44	0,45
3 ^o Adjonction de thyroxine				
10	2 h. 15	0,50	0,20	0,30
4 ^o Foie d'intoxication phosphorée				
16	2 h. 30	0,64	0,22	0,42
17	2 h.	0,76	0,29	0,45
5 ^o Foie d'animal dépancréaté				
22	2 h. 30	0,54	0,24	0,30
24	2 h. + insuline	0,31	0,13	0,18
25	2 h. + insuline	0,62	0,37	0,25
6 ^o Foie bloqué à l'encre de Chine				
12	2 h.	0,61	0,22	0,39
13	2 h.	0,45	0,28	0,17

Nos constatations concordent ici avec celles de Nielsen qui observe aussi au cours de la pérfusion du foie l'abaissement de l'acide lactique et l'absence d'action de l'insuline.

Evolution de l'uréogénie.

Toutes nos expériences se sont accompagnées d'une élévation de l'urée dans le sang; perfusant; cette augmentation est d'autant plus intéressante que, dans les expériences témoins, sans interposition de foie, le sang

s'appauvrit au contraire en urée, perdant dans un de nos cas jusqu'à 0 gr. 36 dans l'espace de deux heures; les augmentations relevées au cours de la perfusion du foie comportent donc une erreur par défaut; nous avons trouvé les chiffres suivants :

Augmentation de l'urée par litre en gr.	Durée moyenne en minutes	N. de cas
de 0 à 0,10	90	3
de 0,10 à 0,20	176	8
de 0,20 à 0,30	170	6
de 0,30 à 0,40	211	5
de 0,40 à 0,50	120	1
de 0,50 à 0,60	180	2

L'insuffisance de l'oxygénation n'empêche pas la formation de l'urée. L'insuline, l'holosplénine, la thyroxine se sont montrées pratiquement sans action sur le degré de l'uréogénie. Celle-ci se manifeste également lorsque le foie a été lésé par intoxication phosphorée ou bloqué par l'encre de Chine.

La formation de l'urée est accompagnée d'une augmentation des polypeptides dont le taux peut atteindre le double ou le quadruple du chiffre de départ. Les amino-acides (méthode de Folin) augmentent également d'une façon moins importante et moins constante.

L'élévation de ces éléments précurseurs de l'urée témoigne de l'intensité des phénomènes d'autolyse, la formation des polypeptides par autolyse primant leurs disparitions par uréogénie.

Un fait intéressant à signaler, c'est la suppression de l'uréogenèse par adjonction de fluorure de sodium au sang circulant à la dose de 4 pour 1000 (exp. n° 30)

Nous avons vu au contraire que le fluorure de sodium ne bloquait pas la glycogénolyse.

Bilirubinogénie au cours de la perfusion du foie.

Nos expériences ne nous ont pas permis d'obtenir une véritable sécrétion de bile. Les petites quantités de bile que nous avons recueillies par le cholédoque après exclusion vésiculaire se sont montrées en effet toujours beaucoup trop faibles pour que nous puissions éliminer l'hypothèse d'une simple expression passive des voies biliaires sous l'influence de la distension hépatique.

Dans quelques expériences la bilirubine dosée par Gajdos selon la méthode de Hymans V. den Bergh a augmenté à la fois dans le sang circulant et le parenchyme hépatique : 9 mgr. par litre dans le sang, 15 mgr. par kilo dans le tissu hépatique. Cette augmentation est d'autant plus intéressante que, dans les expériences témoins sans interposition de foie, aucune trace de bilirubine n'apparaît dans le sang circulant.

La formation de bilirubine par le foie au cours de nos expériences de perfusion reste donc très faible, surtout si on la compare aux quantités importantes d'hémoglobine que les phénomènes d'hémolyse mettent à la disposition des cellules hépatiques.

Modification du cholestérol.

Sur 19 perfusions au cours desquelles le cholestérol a été dosé dans le sang circulant, nous avons noté 13 fois une diminution, 6 fois une augmentation. Dans 4 expériences les modifications étaient très légères, de l'ordre des causes d'erreur de détermination.

Exp.	Cholestérol du sang ‰			
	avant	après	perte	gain
Exp. témoin sans foie	3,28	2,29	1,01	
1 Exp. avec foie	0,95	0,78	0,17	
2 Exp. avec foie	0,73	0,72	0,01	
3 Exp. avec foie	1,85	1,35	0,50	
9 Exp. avec foie	1,25	0,98	0,27	
19 Foie d'animal inanitié	0,88	1,15		0,27
14 Foie en place	0,48	0,44	0,04	
4 Insuline	1,89	2,93		1,04
7 Insuline	0,75	0,73	0,02	
6 Insuline	0,88	1		0,12
21 Insuline	0,50	0,55		0,05
11 et 11 bis Exp. du double foie.	1,20	0,89	0,31	
10 Thyroxine	4,55	3,75	0,80	
8 Holosplénine	1,68	0,62	1,06	
12 Blocage par encre de chine...	0,92	1,02		0,10
13 Blocage par encre de chine .	1,62	1,93		0,31
17 Hépatite phosphorée	0,72	0,37	0,35	
16 Hépatite phosphorée	0,80	0,64	0,16	
20 Foie d'animal dépancréaté...	1,42	0,64	0,78	

Ces chiffres n'autorisent aucune conclusion. Remarquons seulement que dans 4 expériences avec insuline, le cholestérol est resté stationnaire ou a augmenté, et l'augmentation a également été relevée dans 2 expériences avec blocage du foie par l'encre de Chine.

CONCLUSIONS

1° Nous avons pratiqué à l'aide d'un dispositif comprenant une pompe pulsatile de Dale et Schuster et un oxygénateur de Bayliss, 49 perfusions hépatiques chez le chien. Le liquide de perfusion était du sang de chien défibriné, maintenu à 38° grâce à un serpentin plongé dans l'eau d'un bain-marie.

Vingt-trois perfusions ont été effectuées sur l'organe complètement séparé de l'animal, 26 sur le foie laissé en place avec ses connexions nerveuses intactes. Dans ces dernières expériences le train antérieur de l'animal « hépatique » était maintenu en vie grâce à la respiration artificielle et sa circulation propre, cœur, poumon, tête, train antérieur. Cette survie du train antérieur put être prolongée pendant une à deux heures.

2° Le dosage de l'oxygène dans le sang en amont et en aval du foie nous a montré des consommations d'oxygène de l'ordre de 700 à 1.100 cmc. par kilo de foie et par heure.

3° Au cours de toutes nos expériences, chaque fois que les cellules hépatiques renfermaient du glycogène,

nous avons assisté à une élévation de la glycémie dans le sang de perfusion et à une diminution parallèle du glycogène hépatique.

Ce n'est que dans les foies ne renfermant plus que des traces de glycogène que le taux du sucre sanguin diminue, la glycogénolyse ne compensant plus la glycolyse.

4° L'adjonction d'insuline ne nous a pas paru freiner la glycogénolyse.

5° Ni en augmentant le taux du sucre dans le sang circulant, ni en additionnant celui-ci d'insuline, nous n'avons réussi à augmenter les réserves de glycogène hépatique, ou à faire apparaître du glycogène dans un foie qui en était préalablement dépourvu.

Ces résultats négatifs, en désaccord avec les résultats positifs obtenus par certains auteurs, confirment, à notre sens, la difficulté d'obtenir en dehors de l'organisme, dans des conditions de vie artificielle, des réactions de synthèse.

6° L'acide lactique augmente dans le liquide de perfusion lorsque l'expérience est faite à l'abri de l'oxygène, c'est-à-dire en milieu asphyxique. Lorsque l'oxygénation est suffisante, on assiste, au contraire, à une diminution de la lactacidémie, la combustion de l'acide lactique l'emportant sur sa production.

L'adjonction d'insuline, d'holosplénine, thyroxine, ne change pas notablement la marche du phénomène.

7° L'urée a toujours augmenté dans le sang au cours de nos expériences de perfusion, aussi bien lorsque l'oxygénation était intense, que lorsqu'on la maintenait à un taux insuffisant.

Les polypeptides et les amino-acides augmentent en même temps que le taux de l'urée.

Le fluorure de sodium au taux de 4 ‰ s'oppose à la formation d'urée.

8° Nous n'avons pas obtenu dans nos expériences de véritable sécrétion de bile. Il nous a semblé cependant que le tissu hépatique s'enrichissait de bilirubine pendant la perfusion.

L'étude du cholestérol ne nous a pas donné de résultats comportant une interprétation.

Vu : le Président de la thèse,
FIESSINGER.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- BAIN. — *Journal of Physiol.*, 1903, t. 29, p. 352.
- BAYLISS et MULLER. — *Journal of scientific instruments*, vol. V, n° 9, septembre 1928.
- BERNARD (Cl.). — *Archives générales de médecine*, 1849. Nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et les animaux. In-4°, Paris, 1853.
- Leçons de physiologie expérimentale, 1855.
- BETZ. — *Sitzber. der K. K. Akad. d. Wiss.*, Wien. Bd XLVI, p. 238.
- BINET (L.) et M^{lle} MARQUIS. — La perfusion du poumon. *La Presse médicale*, 24 janvier 1934, n° 7, p. 124.
- BORNSTEIN et GRIESBACH. — Augmentation du glucose dans le sang de perfusion. *Ges. exp. Med.*, 1924, t. XLIII, p. 371.
- BRODIE. — *Journal of Physiol.*, 1903, t. 29, p. 266.
- BUNGE. — *A. P. P.*, VII, p. 239.
- CARNOT (P.), RATHERY (F.) et GÉRARD (P.). — Recherches sur la perfusion rénale. Conditions techniques. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, t. LXXXIV, pp. 448-486.
- La technique de la perfusion rénale appliquée à l'étude des diurétiques, 1921, LXXXV, p. 442.
- CAVAZZANI. — *Revista veneta di scienze Mediche*, t. XXIII.
- CORI (C. F.). — The rate of glycogen formation in the liver during absorption of fructose and galactose. *Proc. Soc. exp. Biol. and Méd.*, 1925-1926, vol. 23, p. 459.

DALE (H.) et SCHUSTER (J.). — On « A double Perfusion Pump ». *Journal of Physiol.*, vol. LXIV, n° 4, 10 février 1928.

DASTRE. — Article Foie. *Dictionnaire de Physiologie* Richet, t. VI.

DEMOOR. — *Mém. Acad. Royale de Belgique*, 1904-1906-1907.

ELLENSBERG et BAUM. — Anatomie du chien, 1894.

EMBDEN. — *Hofmeister's Beiträge*, 1905, B. VI, p. 41.

EMBDEN et GLAESSNER. — *Hofmeister's Beiträge*, 1902, B. I.

EVANS, TSAI et YOUNG. — *J. of Physiol.*, 1931, t. LXXIII, p. 85.

FIESSINGER (N.) et BÉNARD (H.). — La perfusion de la rate appliquée à l'étude de quelques fonctions spléniques. *Journal de Phys. et de Path. générale*, t. XXXII, n° 2, juin 1934, pp. 395-407.

— La perfusion du foie appliquée à l'étude du métabolisme hépatique. *Arch. Intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 15 février 1935, p. 398.

FIESSINGER (N.), BÉNARD (H.), CATTAN (R.) et HERBAIN (M.). — Evolution de la glycémie et de la lactacidémie au cours de la perfusion splénique. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, S. du 21 octobre 1933, p. 479.

— L'équilibre glycémique du sang défibriné en perfusion hépatique. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, S. du 2 juin 1934, t. XVI, p. 414.

FIESSINGER (N.), BÉNARD (H.), GAJDOS (A.) et DERMER (L.). — Formation de la bilirubine au cours de la perfusion de la rate. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, S. du 21 octobre 1933, p. 481.

— Diminution de la lactacidémie dans le sang défibriné et oxygéné, perfusant le foie, chez le chien.

C. R. des S. de la Soc. de Biol., S. du 2 juin 1934, t. XVI, p. 444.

- L'uréogénie au cours de la perfusion expérimentale du foie. *C. R. des S. de la Soc. de Biologie*, S. du 16 juin 1934, t. XVI, p. 603.

FIESSINGER (N.) et CATTAN (R.). — Influences sur les glycémies, des ligatures de la veine porte et de ses branches. *C. R. de la Soc. de Biologie*, S. du 21 octobre 1933, p. 483.

FIESSINGER (N.) et GAJDOS (A.). — Evolution de la cholémie avec ou sans foie, chez le chien. *Soc. de Biologie*, S. du 11 juin 1932, p. 455.

FLUGGE. — *Zeitschrift f. Biol.*, 1877, XIII, p. 30.

FREY et GRUBER. — Ein Respirationsapparat für isoliste Organe. *A. P.*, 1885, 518.

GOTTLIEB (U.), STANGASINGER. — *Z. f. phys. chemie*, 1908, B. 55.

GREGG (Donald L.). — Relation of carbohydrates and lipids in the perfused liver. *Amer. J. of Physiol.*, 1933, t. CIII, pp. 79-88.

GROSTAN. — *Pflüger's Arch.*, 1909, B. 126, p. 407.

GRUBE (K.). — *Journal of Physiol.*, 1903, p. 276.

— *Pflüger's Arch.*, 21 avril 1905, B. 107, p. 490.

— *Pflüger's Arch.*, 1907, B. 118, p. 1.

— *Pflüger's Arch.*, 1908, B. 121, p. 636.

— *Pflüger's Arch.*, 1909, B. 126, p. 585 ; B. 128, p. 118 et B. 127, p. 529.

HÉGER. — Expériences sur la circulation du sang dans les organes isolés. *Thèse Bruxelles*, 1872.

HEIDENHAIN. — Beitrag z. Lehre d. Diab. mellitus. *Thèse Königsberg*, 1874.

— *Hermann's Handb. d. Physiol.* V.

HOFFMANN. — *A. P. P.*, XV, 364, 1882.

ISAAC (S.) et ADLER (E.). — Über sterische Umwandlung

- der Hexosen durch Organe und Zellen. *Zeitschrift f. physiol. chem.*, 1921, vol. 115, p. 105.
- JACOB (J.). — Apparat z. Durchblutung isolierter Überlebender Organe. *A. P. P.*, XXVI, 388, 1890.
- Ein Beitrag zur Technik der Künstlichen Durchblutung überlebender Organe. *A. P. P.*, XXXVI, 330, 1895.
- KRAUS. — *Pflüg. Arch.*, B. 90, 1902, p. 630 et 632 et B. 98.
- KRONECKER. — Beitrag z. Anat. für C. Ludwig., 1874, 173.
- LANGENDORFF. — Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. *A. g. P.*, LXI, 291, 1895.
- LEPINE. — Le diabète sucré. Paris, Alcan, 1909.
- LUCHSINGER. — Physiol. v. Path. d. Glycogens. *Thèse Zurich*, 1875.
- LUDWIG. — *Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig*, 1868, 113, 1869, 1 ; etc.
- *H. H.*, IV (1), 359, 1880.
- MARTZ. — Physiologie du foie. *Thèse* 1898. Lyon (Baillière).
- MAURIAC (Pierre) et SERVANTIE (J.). — Recherches sur le pouvoir glycolytique des organes. *C. R. des S. Soc. Biol.*, 1922, t. LXXVI, p. 552.
- MEYER (de). — Recherches sur le diabète pancréatique (4^e mémoire). *Arch. Intern. Physiol.*, 1909.
- Nouvelle méthode de circ. actif. à travers le foie, appliquée à l'étude de la glycogénie hépatique. *Arch. Intern. Physiol.*, 1909, vol. VIII, p. 204.
- MORAT et DOYON. — *Traité de Physiologie* (circulation), 1889.
- NIELSEN. — Über den Kohlhydratsstoffwechsel des perfundierten Warmblüterleber. *Aus d. med. physiol. Institut, Kopenhagen Univ. Skand. Arch. f. Physiol.*, 1933, t. LXVI, pp. 1 à 9.
- *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1933, t. VI, pp. 1 à 18
- Über den Kohlhydratsstoffwechsel des perfundier-

- ten Extremitäts präparats. *Skand. Arch. Physiol.*, 1933, t. 66, pp. 56-61.
- On the action of Insulin. *Skand. Arch. Physiol.*, 1933, t. 66, p. 19-47.
- PALMER, GARLING (R.) et DERMER (Lucien). — Le pédicule hépatique du chien en technique expérimentale. *Annales d'Anat. path. et d'anat. norm. méd. chir.*, t. 12, n° 3, mars 1935, p. 349.
- PAVY. — Die Physiologie der Kohlenhydrate (Trad. Grube) on carbohydrate metabolism, 1906.
- PFLUGER. — *Pflüger's Arch.*, 1906, B. 114.
- Article glycogène. *Dictionnaire de Physiologie*. Richet.
- Ueber die Fähigkeit der Leber die Richtung der circularpolarisation zugeführter Zuckerstoffe umzukehren. *Pflüger's Arch. f. Physiol.*, 1908, vol. 121, p. 559.
- *Pflüger's Arch.*, 1909, B. 126, p. 416.
- RATHERY (F.). — *Traité de Physiol. norm. et path.*, t. III, p. 585, 1928.
- ROSAPELLI. — Recherches sur les causes et le mécanisme de la circulation du foie: *Thèse Paris*, 1873.
- SEEGEN. — *Pflüger's Arch.*, 1884, XXXIV, p. 412.
- SCHMIEDEBERG. — *A. P. P.*, VI, 233.
- SCHÖPFER. — *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, 1873, B. I, p. 73.
- SCHROEDER. — *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, B. 15, p. 364, 1882.
- SKUTUL. — *Pflüger's Arch.*, 1908, B. 123, p. 249.
- WITTICH. — *Pflüger's Arch.*, 1873, B. 17.
- YOST (H.). — Ueber die Umwandlung von Fett in Kohlenhydrat. *Z. f. physio-chimie*, 1931, CXCVII, pp. 90-140.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I. — <i>Dispositif de perfusion</i>	7
Pompe de Dale et Schuster.....	9
Oxygénateur de Bayliss.....	11
Bain-marie.....	13
Dispositif de sécurité et régulation	16
CHAPITRE II. — <i>Technique des perfusions hépatiques</i>	21
Pédicule hépatique du chien.....	22
Mode opératoire.....	28
Récolte du sang.....	28
Préparation du chien hépatique.....	29
CHAPITRE III. — <i>Etude générale d'une perfusion de foie</i>	39
Survie du train antérieur dans les expériences <i>in situ</i> ...	39
Début du sang dans le foie perfusé.....	44
Les fuites.....	45
Respiration du foie perfusé.....	48
Aspect du foie en fin d'expérimentation.....	50
CHAPITRE IV. — <i>Résultats expérimentaux</i>	53
Circulation artificielle sans interposition d'organe.....	54
Perfusion d'un foie normal avec du sang normal.....	56
Perfusion avec adjonction d'insuline, foie normal.....	62
Expérience du « double foie ».....	66
Perfusion avec adjonction de thyroxine ou d'holosplénine..	68
Perfusion à travers des foies anormaux, sang de perfusion normal	70
Glycogéno-formation et glycogénolyse.....	77
Evolution de la glycémie et des réserves glycogéniques du foie au cours de la perfusion.....	82
Modifications de la lactacidémie.....	88
Evolution de l'uréogénie.....	89
Bilirubinogénie au cours de la perfusion du foie.....	91
Modification du cholestérol.....	92
CONCLUSIONS	93
BIBLIOGRAPHIE.....	96

